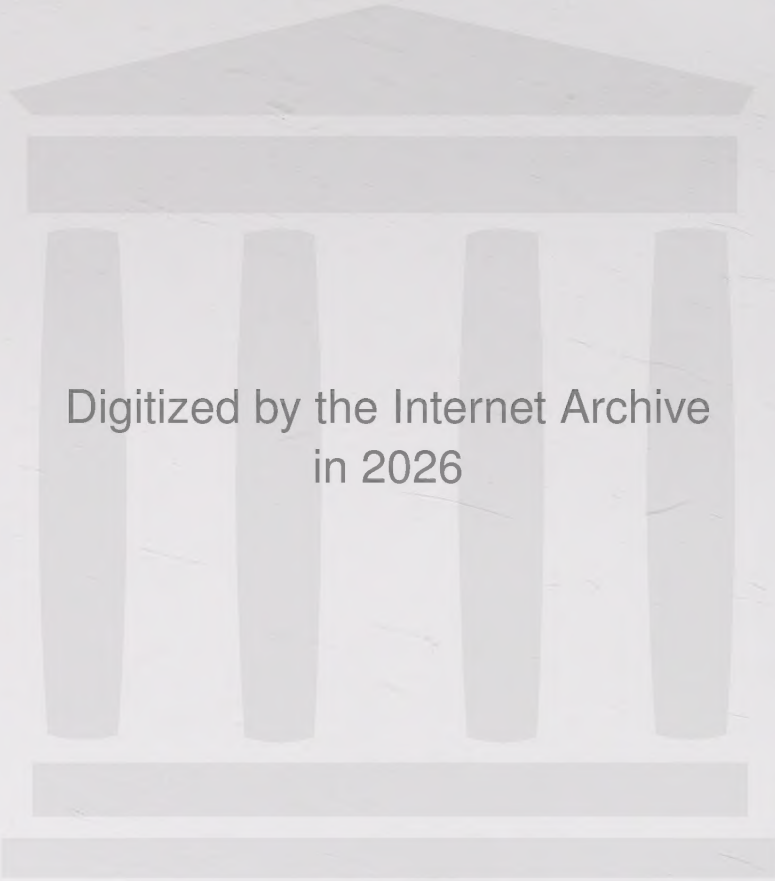


ZUR WIRKUNG
VON RÖNTGENSTRAHLEN AUF
DIE MECHANISCHE AKTIVITÄT
ISOLIERTER RATTENAORTA-
PRÄPARATE

Ein Modell zur experimentellen
Radiologie

Hellmut Amelung

*Diss München
1935*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0045

Aus der Radiologischen Klinik und Poliklinik
im Klinikum Großhadern der Universität München

Direktor: Prof. Dr. J. Lissner

Aus dem Institut für Biologie der Gesellschaft
für Strahlen- und Umweltforschung München-Neuherberg

ehemaliger Vorstand: Prof. Dr. O. Hug

Vorstand : Prof. Dr. H. Müller-Mohnssen

ZUR WIRKUNG VON RÖNTGENSTRAHLEN AUF DIE MECHANISCHE
AKTIVITÄT ISOLIERTER RATTENAORTA-PRÄPARATE

- Ein Modell zur experimentellen Radiologie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Hellmut Amelung

aus

Eisenach

Jahr

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F.-E. Stieve

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 1985

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. O. Hug[†]

danke ich für die Überlassung dieses Themas und für die großzügige Förderung meiner Arbeit. Er war seit Beginn der Arbeit an den Versuchsergebnissen lebhaft interessiert.

Herrn Professor Dr. F.-E. Stieve

bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die Unterstützung bei der theoretischen Bearbeitung dieser Arbeit und die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. J. Lissner danke ich für die Unterstützung dieser Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. M. Ch. Michailov

bin ich zu großem Dank verpflichtet für die Betreuung dieser Arbeit, für die gründliche Einführung in die theoretische und praktische wissenschaftliche Arbeitsweise sowie für die Hilfe bei der Bearbeitung des Manuskripts.

Frau Ursula Welscher

gilt mein besonderer Dank für die exakte Einführung in die physiologisch-pharmakologischen Techniken und für wertvolle wissenschaftliche Diskussionen.

1	EINLEITUNG	1
1.1	Zur Problemstellung	1
2	ANALYSE DES SCHRIFTTUMS: SOFORTREAKTIONEN NACH BESTRAHLUNG BEI NICHT-VASKULÄREN ERREGBAREN PRÄPARATEN	4
3	ZUR MORPHOLOGIE UND PHARMAKOPHYSIOLOGIE DER BLUTGEFÄSSMUSKULATUR DER ARTERIEN IM TIERVERSUCH	7
3.1	Morphologie der Gefäßmuskulatur	7
3.2	Physiologie der Gefäßmuskulatur	10
3.3	Pharmakologie der Gefäßmuskulatur	14
4	METHODIK	16
4.1	Allgemeine Versuchsdurchführung	16
4.1.1	Präparation der Gefäßstreifen	16
4.1.2	Verwendete Ringerlösung	18
4.1.3	Aufbau der Versuchsanordnung	18
4.1.4	Registriergeräte	19
4.1.5	Strahlenquelle	19
4.2	Spezielle Versuchsdurchführung	22

		Seite
5	ERGEBNISSE	23
5.1	Allgemeine strahlenphysiologische Reaktion	23
5.1.1	Abweichende Reaktionen	23
5.2	Dosisabhängigkeit	27
5.2.1	Schwellendosis	27
5.2.2	Dosisabhängigkeit	29
5.2.3	Abhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion von der Dosisleistung	37
5.2.4	Wiederholbarkeit der Sofortreaktion bei gleicher Dosisleistung und verschiedenen Dosen	40
5.2.5	Dauerbestrahlung	43
5.3	Spezielle Untersuchungen	46
5.3.1	Abhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion von der Vorbelastung bzw. Vordehnung	46
5.3.2	Temperaturabhängigkeit	50
5.3.3	Wirkung von Pharmaka	52
5.3.3.1	Dibenamin	53
5.3.3.2	Bretylum	54
5.3.3.3	Cocain	54
5.3.3.4	Theophyllin	54

III

		Seite
6	DISKUSSION	59
6.1	Zur möglichen klinischen Bedeutung der strahleninduzierten Sofortreaktionen der Blutgefäße	59
6.2	Vergleich zwischen strahleninduzierten Sofortreaktionen der Rattenaorta und nicht-vaskulären Präparaten	61
6.3	Zum Strahlenwirkungsmechanismus bei der Sofortreaktion der Rattenaorta	63
6.3.1	Der kontraktile Apparat	63
6.3.2	Elektro- und pharmakomechanische Kopplung	64
6.3.3	cAMP-System	65
6.3.4	Zellrezeptoren und neurogene Mechanismen	67
6.3.5	Die Rolle des Bindegewebes	69
6.3.6	Die Rolle der Prostaglandine	69
7	ZUR DISKUSSION VERSCHIEDENER BEFUNDE BEI DEN STRAHLENINDUZIERTEN SOFORT-REAKTIONEN DER RATTENAORTA	71
7.1	Die Strahlentachyphylaxie	71
7.2	Strahleninduzierte Verstärkung und Hemmung der spontanen phasischen Aktivität	71
8	AUSBLICK	73
9	ZUSAMMENFASSUNG	74
10	LITERATUR	76

1 EINLEITUNG

1.1 Zur Problemstellung

Die Strahlentherapie besitzt immer noch, trotz der Erfolge der Chemotherapie, eine zentrale Bedeutung bei der klinischen Behandlung maligner Tumoren. Bei einer großen Anzahl von Malignomen ist nicht nur eine Radiotherapie allein, sondern eine Kombinationstherapie indiziert. Die Strahlenbehandlung wird mit kurativer und palliativer Zielsetzung durchgeführt. Auch eine prophylaktische Bestrahlung, als Vor- und/oder Nachbehandlung bei chirurgischen Eingriffen, ist in vielen Fällen angezeigt, z.B. bei Operationen von Karzinomen im Kiefer-Gesichtsbereich, bei Mamma- und Uteruskarzinomen. Die zur Behandlung notwendige Strahlendosis wird je nach Beschaffenheit des Tumors fraktioniert oder protrahiert verabreicht.

Das Kreislaufsystem als Versorgungs- und hormonell-regulatorisches System im Organismus spielt bei den Funktionsstörungen nach Bestrahlung eine besondere Rolle. Nicht nur die pathophysiologische Veränderung des Gesamtkreislaufes (z.B. Hypotonie, Arrhythmie), sondern auch die des Organkreislaufes sind wahrscheinlich von Bedeutung: Man denke z.B. an die möglichen Rolle der vaskulären Radiopathien nach lokaler Bestrahlung bei den Regenerationsprozessen, sowohl des intakten als auch des malignen Gewebes.

Die Erforschung der strahleninduzierten, funktionellen Veränderungen im Kreislaufsystem ist sowohl für die Prophylaxe von unerwünschten strahlentherapeutisch bedingten kardiovaskulären pathophysiologischen Reaktionen, als auch für die Behandlung dieser Reaktionen bei der akuten und chronischen Strahlenkrankheit (durch Strahlenunfall oder militärische Zwischenfälle verursacht) angezeigt. Hierzu wäre der Einfluß ionisierender Strahlen auf die Blutgefäße zu klären. Im Gegensatz zu den zahlreichen Hinweisen in der radiologischen Literatur über die morphologischen Veränderungen der Blutgefäße nach Bestrahlung (vaskuläre Radiopathien), ist eine Information über die strahlenbedingten vaskulären Funktionsstörungen, insbesondere die Sofortreaktionen, kaum zu finden. Die strahleninduzierten Sofortreaktionen bei niederen Tieren und einigen nicht-vaskulären erregbaren Präparaten sind vor allem durch HUG und SCHLIEP [28-31,60,61] weitgehend erforscht.

Sofortreaktionen vaskulärer Präparate nach Bestrahlung sind nur durch Beobachtungen über vasokonstriktorische Reaktionen beim isoliert-perfundierten Kaninchen-Ohr (GERSTNER et al., 1955) [23] und über verschiedenartige Motilitätsänderungen bei isolierten Blutgefäßpräparaten von tierischem - Ratte, Frosch, Meerschweinchen, etc. (MICHAILOV et al., 1974, 1975, 1983c [45,46,54]; WELSCHER und MICHAILOV, 1974b [72]) - und menschlichem Operationsmaterial (MICHAILOV et al., 1978) [50] bekannt. Systematische Untersuchungen in diesem Zusammenhang fehlten jedoch.

Aufgrund der möglichen Bedeutung von strahleninduzierten vaskulären Sofortreaktionen für die Kreislauffunktionsstörungen nach einer Strahlentherapie und bei der akuten Strahlenkrankheit, sowie für die Klärung der möglichen Rolle dieser Reaktionen bei der Blutversorgung des Tumorgewebes (nach onkologischer Strahlenbehandlung), wurden systematische Untersuchungen des Strahleneinflusses auf isolierte Präparate der Rattenaorta (als Modell für ein Blutgefäß eines Warmblüters) vorgenommen. In ersten Versuchen zeigte sich das Präparat strahlenempfindlich, wie bereits erwähnt [45]. Im einzelnen wurde die Eignung der Rattenaorta für strahlenphysiologische Untersuchungen (A), die Abhängigkeit der strahleninduzierten Sofortreaktion von Dosis, Dosisleistung und wiederholter Bestrahlung (B) und die Wirkung von einigen Pharmaka auf diese Reaktionen (C) systematisch geprüft.

Aufgabe dieser Untersuchung ist es festzustellen, wie isolierte Gefäßstreifenpräparate der Rattenaorta in Abhängigkeit von der Strahlendosis bei gleicher und verschiedener Dosisleistung auf die Bestrahlung reagieren. - Die Untersuchungen wurden experimentell an Modellpräparaten durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit denen im Schrifttum verglichen.

2 ANALYSE DES SCHRIFTTUMS:
SOFORTREAKTIONEN NACH BESTRAHLUNG BEI
NICHT-VASKULÄREN ERREGBAREN PRÄPARATEN

Ionisierende Strahlen lösen Sofortreaktionen nicht nur bei Gesamtorganismen niederer Tiere aus, z.B. Fühlerreflexe bei Schnecken (HUG, 1958, 1959) [28,29], sondern sowohl bei isolierten als auch in vivo Nerv-Muskelpreparaten verschiedener Spezies. Anneliden-Präparate (Blutegel und Regenwurm) reagieren mit Kontraktion bzw. Relaxation nach Bestrahlung (HUG und SCHLIEP, 1960 [31]; SCHLIEP, 1962a,b [60,61]). Eine Muskeltonuserhöhung, sowie andere physiologische Veränderungen nach Bestrahlung von Ratten- und Kaninchendarmpräparaten, wurden mehrmals beschrieben (CONARD, 1951, 1956 [18,19]; HUG und SCHLIEP, 1960 [31]; BURN et al., 1962 [13]; QUASTEL, 1968 [57]; KAGNOFF, 1970 [34]). An isolierten Präparaten aus Ratten- und Katzenmagen wurden strahlenbedingte Änderungen nicht nur der mechanischen, sondern auch der elektrischen Aktivität beobachtet (VAUGHAN und CUMMINS, 1964 [70]; CUMMINS, 1967 [21]; LUKANOW et al., 1971 [39]).

Die strahleninduzierten Sofortreaktionen bei isolierten neuroglattmuskulären Präparaten aus tierischem und menschlichem (Operationsmaterial) Urogenitalsystem sind in vitro systematisch (1970-1979) von MICHAÏLOV et al. [42-44,47,48,51], WELSCHER et al. [71,72,73] untersucht worden. Detrusorpräparate aus Meerschweinchen und Ratte zeigen reversible tonische Kontraktionen nach wiederholter

Röntgenbestrahlung; Präparate aus menschlichem Detrusor sind weit strahlenempfindlicher als tierische: Die Schwellendosen für den menschlichen Detrusor sind etwa 100 R, für den tierischen etwa 3000-5000 R. Die strahleninduzierten Sofortreaktionen des Detrusors sind wahrscheinlich myogenen Ursprungs, da das Neurotoxin Tetrodotoxin, anticholinerge und antiadrenerge Blocker keinen sichtbar hemmenden Einfluß ausüben. Präparate des Ductus deferens vom Meerschweinchen sind relativ strahlenunempfindlich (Schwellendosis etwa 100 kR), die Präparate vom Menschen dagegen reagieren bereits bei Dosen von 0,5 kR. Acetylcholin und Adrenalin radiosensibilisieren die Präparate von Ductus deferens des Meerschweinchens, da sie nach Zugabe dieser Neurohormone auf über 20-fach niedrigere Dosen reagieren. Die Tonus- und Motilitätsveränderungen (Verstärkung der hormonell bedingten phasischen Kontraktionen nach Bestrahlung) im Ductus vom Meerschweinchen sind wahrscheinlich neurogenen Ursprungs, da Neuroblocker (z.B. Hexamethonium) diese Reaktionen stark hemmen. Die Sofortreaktionen der Harnblase des Meerschweinchens nach Bestrahlung kann man auch am Organpräparat in vivo [47] und in situ beobachten (MICHAILOV et al., 1974 [47,48]. Es ist möglich, daß ein Zusammenhang zwischen der Detrusor-sofortreaktion nach experimenteller und der nach therapeutischer Bestrahlung (5-10 kR Totaldosis) beobachteten Reaktion besteht: Bei der "radiogenen Zystitis" wurden eine reversible Kapazitätsreduktion und eine Detrusorhypertonie, die von Miktionsstörungen begleitet sind,

beobachtet (KÜMPER und PENNING, 1970 [36]; KÜMPER et al., 1975a,b [37,38]).

Die isolierte quergestreifte Muskulatur (Frosch-sartorius) ist strahlenunempfindlich: erst bei Dosen von über 100 kR wurden Veränderungen im Tonus, die von Änderungen im Phosphatstoffwechsel, in der Aktivität der Pyruvatkinase und im Sauerstoffverbrauch begleitet sind, festgestellt (BERGEDER, 1958a,b,c, 1961 [4-7]; BERGEDER und HOCKWIN, 1960a,b [8,9]; BERGEDER und GEISSLER, 1962 [10]).

Bei Nerv-Muskelpräparaten vom Frosch wurde eine Verstärkung der kontraktilen Reaktion nach neuraler Elektrostimulation beobachtet (ROSEN und DAWSON, 1960 [58]; DAWSON und ROSEN, 1962 [22]).

3 ZUR MORPHOLOGIE UND PHARMAKOPHYSIOLOGIE DER BLUT- GEFÄSSMUSKULATUR DER ARTERIEN IM TIERVERSUCH

Im Zusammenhang mit der Interpretation der Sofortreaktionen auf Bestrahlung bzw. mit der möglichen Analyse der Angriffsmechanismen der ionisierenden Strahlen in den Arterien, ist die Angabe einiger allgemeiner, morphologischer, physiologischer und pharmakologischer Daten über die Blutgefäße, insbesondere über die Gefäßmuskulatur und ihre Innervierung notwendig.

3.1. Morphologie der Gefäßmuskulatur

Das histologische (lichtmikroskopische) Bild von Arterien zeigt einen Dreischichtenaufbau: die Tunica intima, eine innere Schicht von Endothelzellen mit sub-endothelialelem Bindegewebe, sowie die Tunica media und die Tunica adventitia; Tunica intima und Tunica media sind durch eine Lamina elastica interna abgegrenzt. Die Tunica adventitia enthält Bindegewebe mit Kollagen und elastischen Fasern, in das marklose Nervenfasern eingebettet sind. Die Tunica media zeigt vorwiegend zirkulär angeordnete glatte Muskulatur, die aus spindelförmigen, etwa 300-400 μm langen und 5 μm dicken Zellen besteht; sie sind in einem netzartigen Verband angeordnet.

Das elektronenmikroskopische Bild der Arterien zeigt folgende Einzelheiten: Zwischen den Glattmuskulazellen, in einem Abstand von 20 bis 1000 μm , liegen

amyeline vegetative Nervenfasern, die Varikositäten zeigen - sie enthalten Vesikel, die nach BURNSTOCK et al. (1963) [16] aus zwei Typen bestehen: nicht-granuläre, "große" Vesikel (sie enthalten vermutlich Acetylcholin) und granuläre, "kleine" Vesikel (sie enthalten Katecholamine - Noradrenalin/Adrenalin). Neuerdings wurden auch "große granuläre Vesikel" (im menschlichen Ductus deferens) beschrieben, ob sie auch in Blutgefäßen vorhanden sind, ist eine offene Frage (MICHAILOV et al., 1983a) [52]. Die Vesikel sind entlang einer Nervenfaser so angeordnet, daß eine Faser mehrere Glattmuskelzellen erreichen kann, - MARSHAL (1969) [40] bezeichnet sie als Synapsen "en passage".

BOZLER (1948) [12] hat die Glattmuskelzellen auf Grund ihrer elektrophysiologischen Eigenschaften in einen "single-unit"- und eine "multi-unit"-Typ eingeteilt. Der "single-unit"-Typ zeigt eine geringere Innervation und einen engen intrazellulären Kontakt, im Gegensatz zum reich innervierten "multi-unit"-Typ. JOHANNSSON und SOMLYO (1980) [33] unterteilen die Gefäßglattmuskelzellen in myogen-spontan-aktiv und nicht-spontan-aktiv, das heißt, Gefäßmuskulatur, die reversible, spontane Depolarisationen (Spikes) zeigt (z.B. Rattenpfortader) und solche, die keine zeigt (z.B. Rattenaorta); die Aorta von jungen Ratten hat eine gewisse spontane elektrische Aktivität (BIAMINO, 1972) [11].

Weitere elektrophysiologische Daten weisen auf Kontaktstellen mit niedrigem elektrischen Widerstand zwischen den Glattmuskelzellen, sogenannte "Nexus", hin. Diesbezüglich werden zwei verschiedene Typen der Glattmuskelzellen unterschieden: Zellen, die nur einen geringen Kontakt über "Nexus" untereinander haben, dafür sind sie von zahlreichen Varikositäten der Nervenfasern eng (Abstand etwa 20 μm) umgeben und Zellen, die in einem engen Kontakt untereinander über die "Nexus" stehen und geringe Verbindung zu den Nervenfasern haben, deren Varikositäten sich auch in größerem Abstand (über 80 μm) zu den Glattmuskelzellen befinden. Diese zwei Arten von Glattmuskelzellen (bezüglich "Nexus" und Innervation) entsprechen dem "multi-unit"-Typ (reich innerviert) bzw. dem "single-unit"-Typ (mit geringer Innervation) nach BURNSTOCK (1968, 1970) [13,14].

3.2 Physiologie der Gefäßmuskulatur

Für die Gefäßmuskulatur gilt die allgemeine Sliding-Filament-Theorie des Muskelkontraktionsmechanismus von HUXLEY (1957) [32] und HANSON und LOWY (1963) [26]. Die Verschiebung von Aktin- und Myosinfilamenten gegeneinander - die Eiweißmoleküle Aktin und Myosin sind in Form von überlappenden Filamenten angeordnet - bedingt eine stärkere Überlappung und damit eine Verkürzung des Filamentverbandes bzw. der ganzen Glattmuskelzelle. Das Myosinmolekül enthält Querbrücken zum Aktin; an den Berührungsstellen sind katalytische Zentren enthalten, die Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) unter Einwirkung von Magnesium- und Kalziumionen spalten. Am Aktinfilament ist Tropomyosin angelagert: dieses fadenförmige Eiweißmolekül blockiert das Anheften von Myosin bei Anwesenheit von Kalziumionen. Sollten Kalziumionen in Konzentrationen von etwa 10^{-5} Mol/l freigesetzt werden, so reagieren diese mit Troponin: dieses Eiweißmolekül wird konformativ so umgewandelt, daß die Bindungsstellen für die Myosinbrücken frei werden. Die Verschiebung von Myosin zu Aktin erfolgt bei der ATP-Spaltung, wodurch der Winkel der Myosinbrücken zu den, dem Aktin parallelen, Molekülbausteinen verändert wird. Die Myosinbrücken lösen sich von ihren alten Aktinbindungsstellen und heften sich an neue. Der Reaktionszyklus wird durch die Energiefreisetzung bei der ATP-Spaltung aufrechterhalten; das Aktinmolekül zeigt eine ATPase-artige, enzymatische Aktivität.

Nach klassischen Vorstellungen werden die Kalziumionen aus dem sarkoplasmatischen Retikulum durch eine Depolarisation der Zellmembran freigesetzt, wobei bei der Membrandepolarisation ein Natriumeinstrom und ein Kaliumausstrom erfolgt (HODGKIN und HUXLEY, 1952) [27]. Sarkoplasmatisches Retikulum ist auch in der Gefäßmuskulatur nachgewiesen worden (SOMLYO, et al., 1971, 1972) [65,66].

Für einige glattmuskuläre Organe (z.B. Taenia coli) wurde vermutet, daß für ihre Zellmembrandepolarisation nicht Natrium, sondern das extrazelluläre Kalzium zuständig ist: eine Verstärkung des Kalziumeinstromes (Verschiebung des "steady-state") aus dem extrazellulären Raum in die Glattmuskelzelle ruft die elektrische Erregung (Depolarisation) hervor, als deren Folge eine mechanische Erregung (Kontraktion) resultiert; die kritischen Konzentrationenwerte für die Kalziumionen zur Auslösung einer Membrandepolarisation sind etwa 10^{-7} Mol/l. In der Membran ist auch ATP als Energielieferant vorhanden - die Membran-ATPase reguliert die ATP-Spaltung, dadurch werden über Ionenverschiebungen (sog. "Ionenpumpen") die Kalziumionen extrazellulär, die Kaliumionen intrazellulär angereichert. Die elektrische Aktivität der Glattmuskelzellen wird durch Membranpotential und -Widerstand, sowie durch spontane oder induzierte "Spike"- und "Burst"-Aktivität beschrieben. Vor einiger Zeit wurde auch über eine regelmäßige spontane oder induzierte "Plateau-Burst"-Aktivität beim Detrusormuskel des Meerschweinchens berichtet: die Spike-Frequenz wird immer größer, sodaß am Ende ein Depo-

larisationsplateau von 5-10 sec Dauer entsteht (MICHAILOV et al., 1983b) [53]; die physiologische und pathophysiologische Rolle dieser Aktivität ist noch zu klären.

Die Entdeckung des zyklischen Adenosinmonophosphat-Systems (cAMP-System) hat neue Aspekte der intrazellulären Regulation der Erregbarkeit von Glattmuskelzellen mit sich gebracht (SUTHERLAND et al., 1973) [69]. Durch intrazelluläre Anhäufung von cAMP durch die Aktivierung des Fermentes Adenylatzyklase (fördert die cAMP-Synthese) oder durch Blockade der Phosphodiesterase (fördert die cAMP-Spaltung) werden die Na^+/K^+ -Pumpen stimuliert - es folgt eine Hyperpolarisation der Glattmuskelzelle, der eine Relaxation folgt. Damit wurde eine aktive (und nicht nur passive) Erschlaffung nachgewiesen. Die humorale und neurohormonelle Regulation des Tonus und der spontanen phasischen Aktivität der Gefäßmuskulatur wird über die sogenannten Zellrezeptoren vermittelt: das sind pharmakologisch nachweisbare molekulare Zellstrukturen, die auf Hormone reagieren, d.h. Depolarisation/Hyperpolarisation bzw. Kontraktion/Relaxation hervorrufen können. Diese Reaktionen werden durch, für die einzelnen Hormone geeignete Pharmaka, spezifisch geblockt (siehe Abschnitt 3.3).

Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß Glattmuskelzellen sich nicht nur infolge einer Depolarisation (elektro-mechanische Kopplung; BURNSTOCK et al., 1963 [16]) kontrahieren können, sondern auch ohne elektrische Membranveränderungen, über eine direkte (nicht elektrisch vermittelte) intrazelluläre Kalziumfreisetzung -

sogenannte pharmako-mechanische Kopplung (nach Einwirkung von extrazellulären Hormonen und Pharmaka) (SOMLYO und SOMLYO, 1968) [63]. Vasoaktive Hormone, wie Noradrenalin, Angiotensin II und Vasopressin, können Kontraktionen am depolarisierten Gefäßmuskel auslösen. Eine Erklärung der pharmako-mechanischen Kopplung könnte durch die nachgewiesenen Bindungsstellen zwischen der Zellmembran und dem sarkoplasmatischen Retikulum gegeben werden: eine Bindung vasoaktiver Substanzen an Membranrezeptoren könnte ohne eine Depolarisation die Freisetzung intrazellulär gespeicherter Kalziumionen auslösen (SOMLYO und SOMLYO, 1970) [64]. Eine andere Erklärungsmöglichkeit bestünde im Eindringen der vasoaktiven Substanz selbst durch die Zellmembran in die Zelle (SOMLYO und SOMLYO, 1968) [63].

Beobachtungen an der Rattenaorta haben bei diesem Präparat zwei Arten der Kontraktion gezeigt: die eine wird über Depolarisation, z.B. bei KCl-Einwirkung - elektro-mechanisch, die andere über einen "aktiven Prozess", z.B. bei Noradrenalin-Einwirkung - pharmako-mechanisch (ohne elektrische Veränderung), vermittelt (PEIPER et al., 1971) [55].

3.3 Pharmakologie der Gefäßmuskulatur

Das vegetative Nervensystem versorgt die glatte Muskulatur durch parasympathische und sympathische Fasern. Bei ihrer Erregung setzen die parasympathischen Fasern Acetylcholin (ACH), die sympathischen dagegen Katecholamine (Noradrenalin und Adrenalin) frei. Die cholinergen parasympathischen Nervenendungen wirken auf die Glattmuskulzellen über cholinerge Zellrezeptoren, die durch Atropin geblockt werden können. Die adrenergen sympathischen Nervenendungen wirken über adrenerge Zellrezeptoren, die durch sogen. alpha- und beta-adrenerge Blocker ausgeschaltet werden können. Die alpha- und beta-Rezeptoren (ALQUIST, 1948) [1] werden spezifisch durch Katecholamine erregt, wobei Noradrenalin vorwiegend alpha-Effekte zeigt, die durch alpha-Blocker (z.B. Regitin^R) aufgehoben werden können, Adrenalin dagegen zeigt beta-Effekte, die durch Propranolol (beta-Blocker) antagonisiert werden können. Bei der Gefäßmuskulatur bedingt die Stimulation der alpha-Rezeptoren eine Kontraktion, die der beta-Rezeptoren dagegen eine Relaxation. Nach der Art der bewirkten Reaktion unterscheidet man zwei beta-Rezeptoren: beta₁-Rezeptoren am Herzmuskel, deren Stimulation zu einer positiv inotropen Wirkung führt (Zunahme von Herzkraft und Herzfrequenz) und beta₂-Rezeptoren an den Gefäßen, deren Stimulation eine Erweiterung der Gefäße in der Peripherie bewirkt. Die Stimulierung von beta-Rezeptoren führt zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase bzw.

zu einer Erhöhung des intrazellulären cAMP-Gehaltes und somit zu einer Hyperpolarisation mit nachfolgender Relaxation (ANDERSSON, 1973) [2]. Neuerdings wurde berichtet, daß auch dem zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP) eine intrazelluläre, regulatorische Rolle ("second messenger") zugeschrieben wird: mit Noradrenalin präkontrahierte Rattenaorta erschlafft nach Zugabe von Natriumnitroprussid, wobei der cGMP-Gehalt sich stark erhöht, der cAMP-Gehalt dagegen unverändert bleibt (SCHULTZ et al., 1979) [62].

Die Gefäßmuskulatur wird nicht nur von cholinergen und adrenergen Hormonen beeinflußt. Auch Histamin, Serotonin und Prostaglandine zeigen spezifische Effekte (meist Kontraktion), die durch eine Pharmaka-Blockade aufgehoben werden können.

4 METHODIK

4.1 Allgemeine Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden an männlichen Albinoratten (Sprague-Dawley, GSF) mit einem Gewicht zwischen 320 und 380 g vorgenommen. Weibliche Tiere hatten sich in Vorversuchen wegen der großen Variation in der spontanen tonischen und phasischen Aktivität der Präparate als nicht geeignet gezeigt. Die Tiere wurden durch Genickschlag getötet und gewogen, unmittelbar anschließend wurde die Aorta entnommen.

4.1.1 Präparation der Gefäßstreifen

Zur Präparation des Spiralstreifens der Rattenaorta wird mit dem Skalpell ein senkrechter Schnitt ventral in der Medianlinie vom Ansatz der Schlüsselbeine am Brustbein bis zum Processus xiphoideus geführt. Dieser wird beiderseits dem Verlauf der unteren Rippenbögen folgend verlängert, dann folgt die Freilegung der vorderen Brustwand bis zur Axillarlinie beiderseits durch Abpräparieren der Hautlappen, die Durchtrennung der Rippen mit der Schere und die Entfernung der vorderen Brustwand. Das Herz und der linke Lungenflügel werden nach rechts zur Seite geschoben und mit einer Klemme fixiert. Neben der Wirbelsäule hinter dem Brustfell ist die Aorta thoracica zu erkennen. Die Freilegung des Gefäßes erfolgt durch stumpfe Präparation mit zwei spitzen, gebogenen Pinzetten. Unter-

halb des Aortenbogens wird das Gefäß durch einen Einschnitt mit einer kleinen Schere eröffnet und ein etwa 8 cm langes und etwa 2 mm dickes Plexiglasstäbchen vorsichtig eingeschoben. Das Gefäß wird mit einer kleinen Schere vom umgebenden Bindegewebe befreit und die nach dorsal abgehenden intercostalen Gefäße werden abgetrennt. Oberhalb des Durchtrittes durch das Diaphragma wird das Gefäß durchtrennt und an beiden Enden mit einem Seidenfaden auf dem Stäbchen fixiert. Das Präparat wird nun in das Schneidegerät, siehe Abbildung (1a), eingespannt und unter einem Winkel von etwa 45° spiralgig geschnitten. Der so gewonnene Gefäßstreifen wird auf eine Wachsplatte aufgespannt, an beiden Enden mit Haltefäden aus Seide versehen und nochmals der Länge nach geteilt. Die Spiralstreifen waren 26 ± 2 mm lang, 1,7 mm breit und 0,2 mm dick. Die Präparation und das Schneiden des Spiralstreifens muß unter ständigem Betropfen mit der auch im weiteren Versuchsverlauf verwendeten Ringerlösung von 37°C erfolgen. Mit den Seidenfäden wird das Präparat in die Versuchsanordnung eingehängt. Das caudale Ende des Gefäßes nach unten, die Adventitiaseite der Röntgenröhre zugewandt. Vor Beginn der Tests sollte eine Adaptationszeit von etwa 40-60 Minuten abgewartet werden. Während dieser Manipulationen müssen übermäßiges Dehnen und ein auch nur partielles Austrocknen des Präparates unbedingt vermieden werden.

4.1.2 Verwendete Ringerlösung

Zur Versuchsdurchführung wurde eine modifizierte Krebs-Arterien-Ringerlösung mit folgender Zusammensetzung verwendet:

NaCl: 119 mMol/l; KCl: 4,7 mMol/l; KH_2PO_4 : 1,18 mMol/l;
 MgSO_4 : 1,17 mMol/l; NaHCO_3 : 14,9 mMol/l; CaCl_2 : 1,6 mMol/l;
Dextrose: 5,5 mMol/l.

Diese Lösung wurde dauernd mit Carbogen (95% O_2 und 5% CO_2) begast. Der pH-Wert lag zwischen 7,38 und 7,42, gemessen mit einem Orion-Digital-pH-Meter. Die Temperatur wurde mit einem Thermostaten - Thermomix variabel - der Firma B. Braun, Melsungen konstant bei 37°C für eine Tropfenfolge von 35/min gehalten. Dieser Lösung wurde bei den pharmakologischen Tests die gelösten Substanzen zugegeben.

4.1.3 Aufbau der Versuchsanordnung

Die Versuchsanordnung (siehe Abbildung 1b) zur Registrierung der mechanischen Aktivität, in die die Präparate senkrecht mit Seidenfäden eingehängt werden, bestand aus einem Transducer und einer Plexiglasplatte mit drei seitlichen Bohrungen, welche in eine zentrale senkrechte Bohrung mündeten. In diese seitlichen Bohrungen führten die Schläuche für die Zufuhr der Ringerlösung über eine Desaga-Schlauchpumpe. Durch die zentrale Bohrung wurde das Präparat fortlaufend mit 10-12 ml/min gleich-

mäßig betroffen. Die Länge und damit die Spannung (bei isometrischer Registrierung) der Präparate konnte über einen Feintrieb verändert werden.

4.1.4 Registriergeräte

Die Registrierung der mechanischen Aktivität der Präparate erfolgte isometrisch mit dem Statham Universal Transducer Readout, isotonisch mit dem Harvard Smooth Muscle Transducer. Die Aufzeichnung der mechanischen Aktivität erfolgte simultan mit einem Direktschreiber, Enograph-G-Type ZSG-Bn 18531 der Firma Rohde & Schwarz bzw. einem Multi-Pen-Recorder B 345 der Firma Hellige. Die Vorspannung bei isometrischer Registrierung bzw. die Vorbelastung bei isotonischer Registrierung betrug immer 500 mg.

Verstärkungsfaktor:

Enograph-G-Type ZSG-Bn 18531: 1:32

Multi-Pen-Recorder B 345 : 1:64

4.1.5 Strahlenquelle

Bestrahlt wurden die Präparate mit einer Siemens Dermopan-Röhre, Röhrenspannung 50 kV (Spitzenspannung), Röhrenstrom 20 mA, mit wechselweise vorschaltbaren Aluminium-Filtern von 0,3; 0,6; 1,0 mm Dicke.

Dosisleistung

Die Untersuchungen bei einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min); 3 kR/min (30 Gy/min); 6 kR/min (60 Gy/min) wurden mit einem 0,3 mm Aluminium-Filter durchgeführt. Die Dosis und Dosisleistung wurde mit einem in "Röntgen" (R) geeichten Dosimeter bestimmt und die erhaltenen Werte in "Gray" (Gy) (absorbierte Energie) (Gray, englischer Physiker, 1905-1965) umgerechnet. ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg} = 100 \text{ Rad}$; für Wasser und Gewebe: Dosis in R $\times$ 1 = Rad; für Luft: Dosis in R $\times$ 0,87 = Rad.)

Zur Untersuchung der Reaktion auf hohe Dosisleistung, bis 65 kR/min (650 Gy/min), wurde nur mit dem eingebauten Beryllium-Fenster der Dermopan-Röhre, ohne Vorschalten eines Aluminium-Filters, bestrahlt.

Die Dosisleistung wurde nach einer Eichkurve durch Änderung des Fokus-Objekt-Abstandes variiert.

Tiefendosisverteilung

Die Halbwertschichtdicke in Wasser beträgt bei Verwendung des 0,3 mm Al-Filters etwa 4 mm. Die Präparate hatten eine Dicke von 0,2-0,25 mm. Die Betropfung der Präparate wurde so gewählt, daß auf der, der Röntgenröhre zugewandten Außenseite ein Flüssigkeitsfilm von ungefähr 1 mm, auf der Innenseite von ca. 1,5 mm, die Präparate gleichmäßig umhüllte (Abbildung 1c).

Abb. 1a:

Anordnung zum Schneiden der Spiralstreifen aus den Gefäßpräparaten.

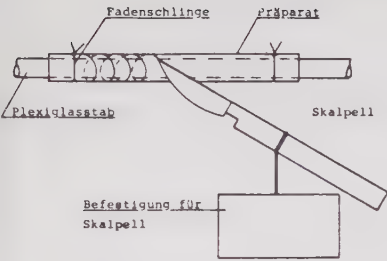
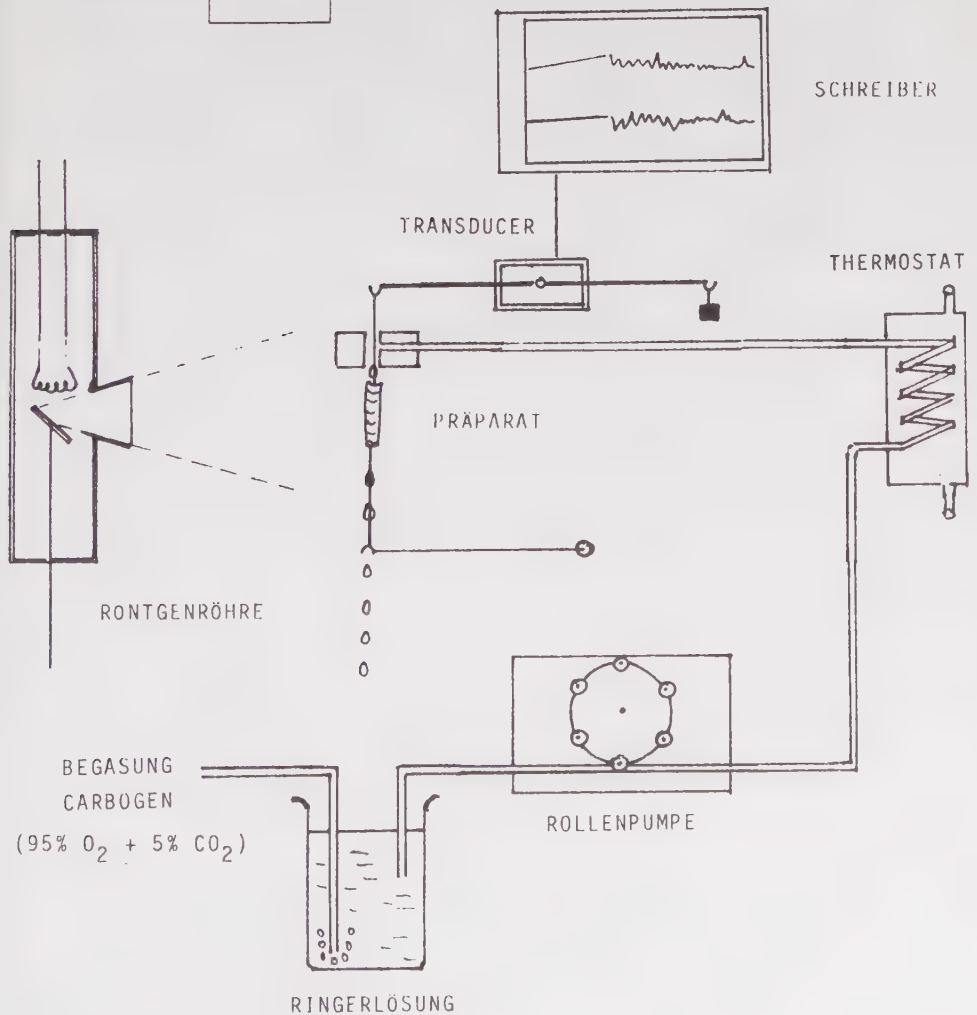


Abb. 1b:

Versuchsaufbau



4.2 Spezielle Versuchsdurchführung

Für spezielle Untersuchungen an Spiralstreifen-Präparaten der Rattenaorta wurden folgende Pharmaka verwendet:

Als Test, 3 Minuten lang:

Norepinephrin (Noradrenalin) 10^{-8} M
Epinephrin (Adrenalin) 10^{-9} M
Phenylephrin 10^{-7} M; 10^{-8} M; 5×10^{-9} M

Als Pharmaka, 30 Minuten lang:

Dibenamin 10^{-6} M
Bretylum 10^{-4} M
Cocain 10^{-6} M
Acetylcholin 10^{-5} M
Theophyllin 10^{-5} M; 10^{-4} M
KCl $2,3 \times 10^{-2}$ M

5 ERGEBNISSE

5.1 Allgemeine strahlenphysiologische Reaktion

Orientierende Untersuchungen von Streifenpräparaten der Rattenaorta hatten gezeigt, daß die Präparate auf Reize mit Röntgenstrahlen reagieren. Die Präparate zeigten bei einer Dosis von 10 kR (100 Gy) und einer Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) nach einer Latenzzeit von etwa 10-15 sec eine tonische Kontraktion. Das Reaktionsmaximum wurde kurz nach Bestrahlungsende beobachtet: z.B. trat bei einer Dosis von 10 kR (100 Gy) das Maximum nach 200-220 sec auf (siehe Abbildung 3c). Ohne Bestrahlung zeigten einige der Präparate eine spontane phasische Aktivität mit unterschiedlich großer Amplitude. Eine Periodik oder sonstige Regelmäßigkeiten vermochten wir nicht zu erkennen. Diese spontanen phasischen Kontraktionen hörten nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von ungefähr 20 kR (200 Gy) auf (siehe Abbildung 8, oben).

5.1.1 Abweichende Reaktionen

Präparate, die während der vorbereitenden Manipulationen (Präparation und Einspannen in die Testapparatur) vorgeschädigt waren, zeigten diese spontane Aktivität nicht.

Wurde das Präparat überdehnt, war die Empfindlichkeit gegenüber Röntgenstrahlen stark vermindert (siehe Abbildung 2). Auf Bestrahlung mit kleinen Dosen und nied-

riger Dosisleistung erfolgte keine Sofortreaktion, erst auf Bestrahlung mit sehr hohen Dosen und hoher Dosisleistung erfolgte eine tonische Kontraktion mit anschließender irreversibler Dilatation. Nur bei einem Präparat (siehe Abbildung 3a) blieb die tonische Kontraktion bestehen.

Wurde das Präparat nicht richtig betropft, sodaß es zu einer partiellen Austrocknung kam, vergrößerte sich die Amplitude bei gleichzeitiger Tonuserhöhung. Nach Wiedereinrichtung des Tropfes war dieser Zustand reversibel. Bei längerem Anhalten dieses Zustandes - länger als 2-3 min - erholte sich das Präparat zwar nach einer gewissen Zeit, es reagierte auf Gaben von Pharmaka (z.B. Acetylcholin), aber nicht mehr auf Röntgenstrahlen (siehe Abbildung 3b).

Bei Abkühlung der Präparate auf Zimmertemperatur trat keine bleibende Störung der Empfindlichkeit für Röntgenstrahlen auf (siehe Abbildung 13). Bei Wiedererwärmung war die Reaktionsbereitschaft voll reversibel (vergl. Kapitel 3.3.2).



Abb. 2: Präparat überdehnt. Keine Reaktion bei Bestrahlung mit kleinen Dosen (Dosisleistung 6 kR/min (60 Gy/min), schwache Reaktion bei großen Dosen mit tonischer Kontraktion. Irreversible Schädigung mit Dilatation bei einer Dosis von 330 kR (3,3 kGy).
(Verstärkungsfaktor 1:32)

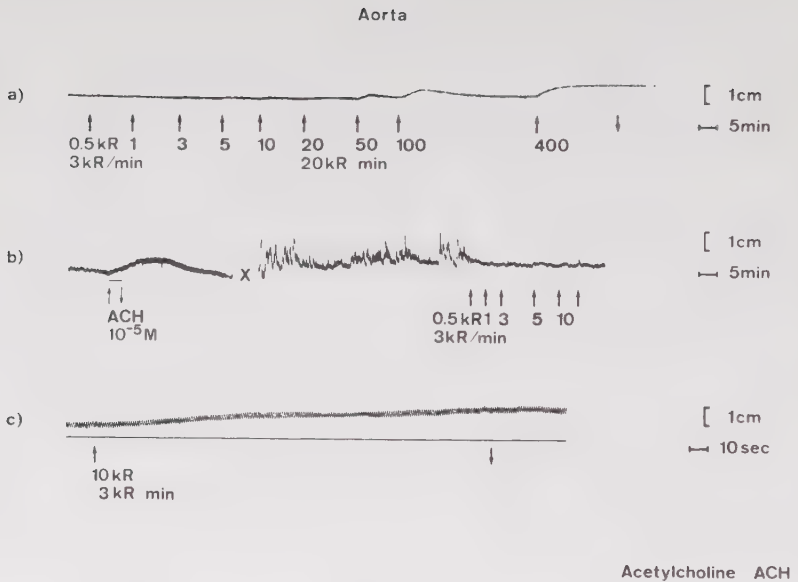


Abb. 3: Abweichende Reaktionen bei überdehntem (a) und "trockenem" (b) Präparat.

zu a) Keine Reaktion bei Dosen von 0,5-10 kR (5-100 Gy), Dosisleistung 3 kR/min (30 Gy/min), und 20 kR (200 Gy), Dosisleistung 20 kR/min (200 Gy/min). Tonische Kontraktion bei den Dosen 50, 100 und 400 kR (0,5, 1,0 und 4,0 kGy), Dosisleistung 20 kR/min (200 Gy/min).

zu b) Nach Gabe von Acetylcholin 10^{-5} M leichte Kontraktion mit nachfolgender starker Spontanaktivität. Bei Bestrahlung mit Dosen von 0,5-10 kR (5-100 Gy), Dosisleistung 3 kR/min (30 Gy/min), keine Sofortreaktion.

zu c) Normal reagierendes Präparat, Dosis 10 kR (100 Gy), Dosisleistung 3 kR/min (30 Gy/min): Tonische Kontraktion nach einer Latenzzeit von 10-15 sec.

5.2 Dosisabhängigkeit

Von praktischer Bedeutung für die weiteren Untersuchungen der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortwirkung auf die Spiralstreifen-Präparate der Rattenaorta war die Ermittlung der Abhängigkeit von der Dosis, der Dosisleistung und der Schwellendosis, der kleinsten Dosis bei den verschiedenen Dosisleistungen, bei der eine Reaktion zu beobachten war.

5.2.1 Schwellendosis

Untersucht wurden die Präparate bei einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min); 3 kR/min (30 Gy/min) und 6 kR/min (60 Gy/min) mit Dosen von 0,25 kR (2,5 Gy); 0,5 kR (5 Gy); 1 kR (10 Gy); 3 kR (30 Gy); 5 kR (50 Gy) und 10 kR (100 Gy). Die Tabelle 1 faßt die Ergebnisse bei einer Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) und 6 kR/min (60 Gy/min) zusammen. Die Abbildung (8) zeigt eine für diese Untersuchung typische Kurve.

Die Schwellendosis war abhängig von der Dosisleistung. Bei Bestrahlung mit hoher Dosisleistung nahm sowohl die Steilheit des Anstiegswinkels als auch die Größe der Sofortreaktion zu. Bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) lag die Schwellendosis bei 0,25 kR (2,5 Gy), bei einer Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) bei 1 kR (10 Gy) und bei einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min) bei 3 kR (30 Gy) (Abbildung 8).

Tabelle 1:

Dosis in kR*	DL 3 kR/min*			DL 6 kR/min*		
	n	mit	Reaktion ohne	n	mit	Reaktion ohne
0,25	5	-	5	11	11	-
0,5	5	-	5	16	16	-
1,0	5	5	-	15	15	-
3,0	7	7	-	14	14	-
5,0	8	8	-	16	16	-
10,0	13	13	-	16	16	-

n = Anzahl der bestrahlten Präparate

* siehe Anmerkung auf Seite 20

5.2.2 Dosisabhängigkeit

Zur Ermittlung der Dosisabhängigkeit wurden die Präparate bei einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min); 3 kR/min (30 Gy/min) und 6 kR/min (60 Gy/min) mit den Dosen 0,25 kR (2,5 Gy); 0,5 kR (5 Gy); 1 kR (10 Gy); 3 kR (30 Gy); 5 kR (50 Gy); 10 kR (100 Gy) und 65 kR (650 Gy) bestrahlt. Hierbei zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Sofortreaktion von der Dosis (siehe Abbildung 7 und 8).

Bei Präparaten mit Spontanaktivität von großer Amplitude konnte beobachtet werden, daß bei Bestrahlung mit einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bei kleinen Dosen - 0,25 und 0,5 kR (2,5 und 5,0 Gy) - die Aktivität stärker wurde, bei großen Dosen schwächer wurde und bei einer Gesamtdosis von etwa 20 kR (200 Gy) beinahe völlig verschwand. Die maximale Kontraktion des Präparates wurde bei einer Dosis von 60 kR (600 Gy) erreicht.

Für die quantitative Auswertung der Abhängigkeit der Größe der Reaktion von der Dosis wurde eine Serie von 8 Spiralstreifenpräparaten längsgeteilt und mit den o.a. Dosen bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bestrahlt. Bei der einen Untersuchungsreihe der nahezu identischen Präparate wurde isometrisch, bei der anderen isotonisch registriert. Die Reaktionen bei Bestrahlung mit einer Dosisleistung von 1 kR/min (10 Gy/min) und 3 kR/min

(30 Gy/min) waren für eine quantitative Auswertung zu klein.

Kleinere Dosen als 0,25 kR (2,5 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) wurden nicht verwendet, da hier keine sichtbare Reaktion erreicht werden konnte, größere Dosen als 60 kR (600 Gy) fanden bei dieser Untersuchung ebenfalls keine Verwendung, da sich bei den Untersuchungen zur Dosisleistungsabhängigkeit gezeigt hatte, daß die Präparate auf Bestrahlung mit 65 kR (650 Gy) mit einer maximalen Kontraktion reagierten.

Die Tabelle 2 faßt die quantitative Auswertung von Präparaten zusammen, die bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) mit Dosen von 0,25 bis 10 kR (2,5 bis 100 Gy) bestrahlt wurden. Ausgewertet wurden nur Präparate, bei denen die Gesamtstrahlenbelastung unter 50 kR (500 Gy) blieb. Einige Präparate wurden mit einer Dosis von 65 kR (650 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bestrahlt, um eine maximale Reaktion bei dieser Dosisleistung zu erzielen.

Gemessen wurde (a) die durchschnittliche Spannungszunahme (in mg) mit der Abweichung vom Mittelwert bei isometrischer Registrierung, (b) die durchschnittliche Verkürzung des Präparates (in % der Ausgangslänge zu Beginn des Versuches) mit der Abweichung vom Mittelwert bei isotonischer Registrierung. Die Meßwerte der Kontrak-

tionen auf Dosen von 0,25 bis 10 kR (2,5 bis 100 Gy) aus (a) und (b) wurden verglichen mit der maximalen Reaktion nach Bestrahlung mit 65 kR (650 Gy) und in % der maximalen Reaktion mit der Abweichung vom Mittelwert angegeben.

Die Bestimmung der Signifikanz der strahleninduzierten Reaktion auf unterschiedliche Dosen wurde nach dem t-Verfahren (BELITZ, 1960) [3] durchgeführt. Es zeigte sich, daß bei Dosen von 0,5 kR (5 Gy) bei isometrischer und bei Dosen von 1 kR (10 Gy) bei isotonischer Registrierung die Sofortreaktion auf Röntgenbestrahlung in ihrer Größe signifikant wird.

Die maximale Reaktion erreichte bei einer Dosis von 65 kR (650 Gy) und einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bei isometrischer Registrierung einen Spannungszuwachs von durchschnittlich 200 mg, bei isotonischer Registrierung eine Verkürzung um durchschnittlich 4% der Ausgangslänge, entsprechend etwa 1 mm.

Ein Vergleich zwischen den isometrischen und isotonischen Kontraktionen ergab, daß im untersuchten Dosisbereich die Reaktionsgrößen eine quasi-lineare Abhängigkeit von der Strahlendosis zeigten (Abbildungen 4, 5 und 6). Sie zeigten keinen wesentlichen Unterschied in ihrem Verlauf.

Tabelle 2 Quantitative Analyse der Röntgenstrahlen-induzierten Kontraktion der Spiralstreifen-Präparate der Rattenaorta
(Dosisleistung 6 kR/min*)

kR*	Isometrische Kontraktion, durchschnittliche Spannungszunahme in mg	Isotonische Kontraktion, durchschnittliche Verkürzung (in % der Ausgangslänge)	Vergleich der isometrischen und isotonischen Kontraktion in % zur maximalen Reaktion (nach Bestrahlung mit 65 kR)	
			isometrisch	isotonisch
0,25	$8,2 \pm 1,1^x$ (n = 5)	$0,127 \pm 0,03$ (n = 6)	$4,2 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,8$
P	0,05	0,2	0,05	0,2
0,5	$11,8 \pm 1,07$ (n = 8)	$0,187 \pm 0,02$ (n = 8)	$6,02 \pm 0,05$	$4,5 \pm 0,4$
P	0,01	0,05	0,01	0,05
1,0	$20,6 \pm 2,6$ (n = 8)	$0,275 \pm 0,03$ (n = 7)	$10,25 \pm 1,3$	$6,5 \pm 0,8$
P	0,01	0,01	0,01	0,01
3,0	$40,8 \pm 4,3$ (n = 8)	$0,673 \pm 0,06$ (n = 6)	$20,8 \pm 2,2$	$16,8 \pm 1,4$
P	0,01	0,01	0,01	0,01
5,0	$65,5 \pm 7,3$ (n = 8)	$1,054 \pm 0,04$ (n = 8)	$33,4 \pm 3,7$	$25,1 \pm 0,9$
P	0,01	0,01	0,01	0,01
10,0	$111,3 \pm 13,6$	$1,775 \pm 0,13$	$56,8 \pm 6,9$	$42,5 \pm 3$
65,0	$196,0 \pm 23,3$ (n = 4)	$4,185 \pm 0,14$ (n = 4)		

* Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwertes

* siehe Anmerkung Seite 20

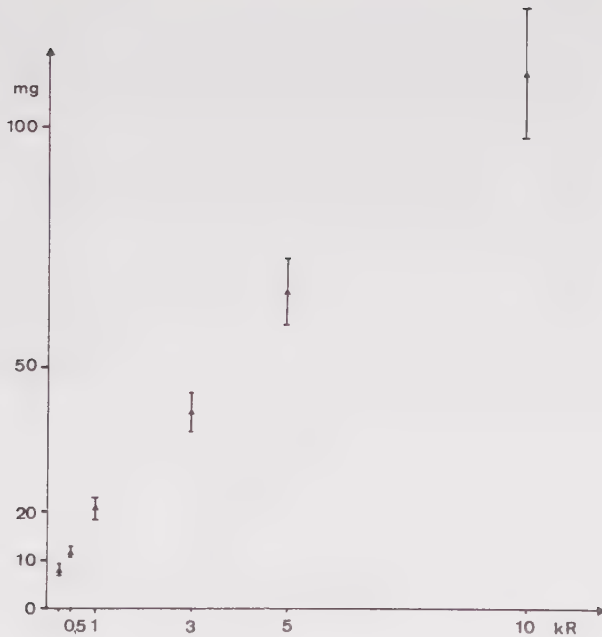


Abb. 4: Graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 2.
Dosisabhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten
isometrischen Kontraktionen bei der Rattenaorta.

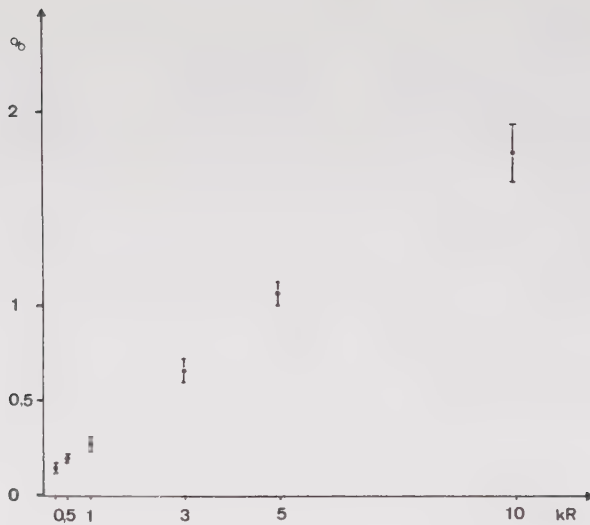


Abb. 5: Graphische Darstellung aus Tabelle 2. Dosisabhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten isotonischen Kontraktion bei der Rattenaorta in % der Ausgangslänge des Präparates.

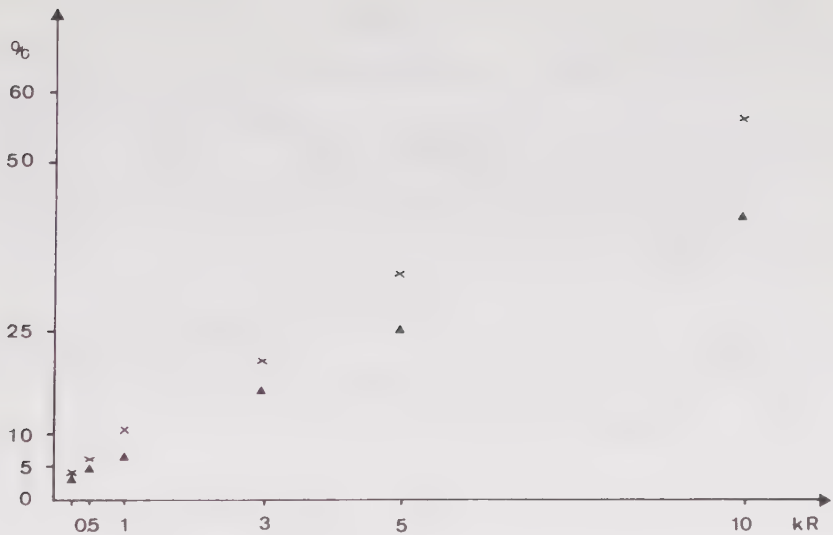


Abb. 6: Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 2. Vergleich zwischen den isometrischen und isotonischen Röntgenstrahlen-induzierten Kontraktionen (in % der maximalen Reaktion auf 65 kR (650 Gy)).

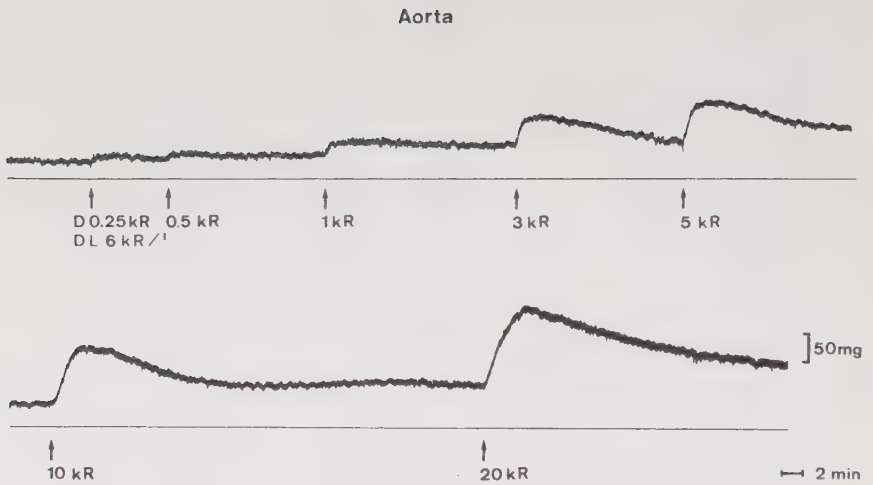


Abb. 7: Dosisabhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion (isometrische Registrierung) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) mit den Dosen 0,25 kR (2,5 Gy); 0,5 kR (5 Gy); 1 kR (10 Gy); 3 kR (30 Gy); 5 kR (50 Gy); 10 kR (100 Gy) und 20 kR (200 Gy).

5.2.3 Abhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion von der Dosisleistung

Schon bei den Untersuchungen zur Ermittlung der Schwellendosis hatte es sich gezeigt, daß diese ebenso wie die maximale Reaktion bei 65 kR (650 Gy) von der Dosisleistung abhängig war. Um den Einfluß der Dosisleistung auf die Sofortreaktion zu erfassen, wurden

19 Präparate, die mit einer Dosisleistung von
6 kR/min (60 Gy/min)

15 Präparate, die mit einer Dosisleistung von
3 kR/min (30 Gy/min)

4 Präparate, die mit einer Dosisleistung von
1 kR/min (10 Gy/min)

mit den Dosen 0,25 kR (2,5 Gy); 0,5 kR (5 Gy); 1 kR (10 Gy); 3 kR (30 Gy); 5 kR (50 Gy); 10 kR (100 Gy) und teilweise 65 kR (650 Gy) bestrahlt worden waren, qualitativ ausgewertet. Die Abbildung 8 gibt eine für diese Untersuchung typische Kurve eines Präparates mit ausgeprägter Spontanaktivität wieder. Es zeigte sich, daß sowohl die Steilheit des Anstiegswinkels als auch die Größe der Sofortreaktion von der Dosisleistung abhängig sind. Vergleicht man die Größe der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion bei jeweils der gleichen Dosis, so kann man feststellen, daß diese annähernd proportional zur Erhöhung der Dosisleistung zunimmt. Eine Erhöhung der

Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) auf 6 kR/min (60 Gy/min) bewirkte nahezu eine Verdoppelung der Sofortreaktion. Dies gilt sowohl bei der Reaktion auf kleine Dosen, als auch bei der maximalen Reaktion bei der Dosis von 65 kR (650 Gy).

Nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von etwa 180-200 kR (1,8-2,0 kGy) trat eine Dilatation des Präparates ein. Diese Reaktion ist irreversibel und kann weder durch Bestrahlung mit noch höherer Dosisleistung noch durch Gabe von Pharmaka beeinflusst werden.

Als Bezug für die relative Größe der Sofortreaktion auf Reize mit Röntgenstrahlen diente ein Test mit Phenylephrin 10^{-9} M. Die Kontraktion auf dieses Pharmakon entsprach in etwa der, die durch Bestrahlung mit einer Dosis von 10 kR (100 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bewirkt wurde.

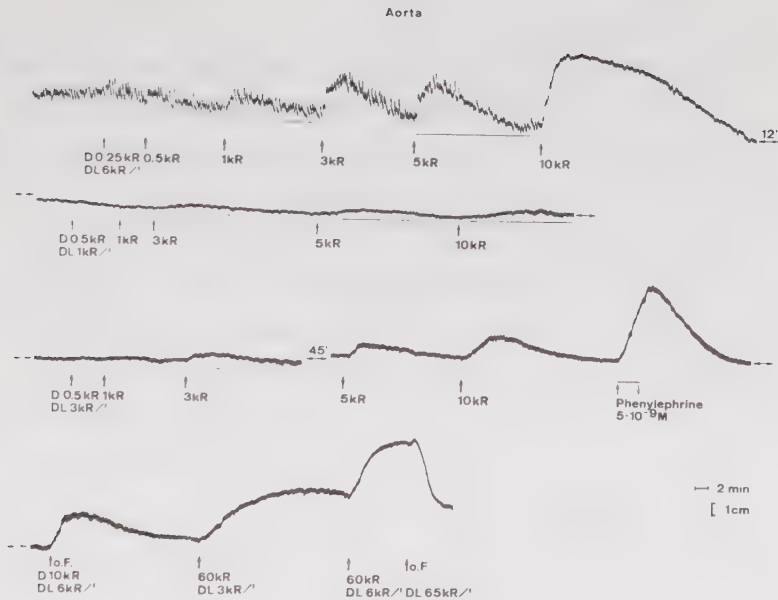


Abb. 8: Spiralstreifenpräparat der Rattenaorta mit ausgeprägter Spontanaktivität. Die Abbildung zeigt einige strahlenphysiologische Erscheinungen an ein und demselben Präparat.

- 1) Abhängigkeit der Schwellendosis von der Dosisleistung.
- 2) Dosisabhängigkeit der Sofortreaktion.
- 3) Ansteigen der Spontanaktivität nach Bestrahlung mit kleinen Dosen, Hemmung nach Bestrahlung mit größeren Dosen als 5 kR (50 Gy). Aufhören der Spontanaktivität nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 20 kR (200 Gy).
- 4) Dosisleistungsabhängigkeit der Sofortreaktion.
- 5) Maximale Kontraktion auf Dauerbestrahlung mit 60 kR (600 Gy) bei einer Dosisleistung von 3 kR/min (30 Gy/min) und 6 kR/min (60 Gy/min).
- 6) Irreversible Entspannung nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von ungefähr 200 kR (2 kGy).
- 7) Die Kontraktion bei einer Dosis von 10 kR (100 Gy) (DL 6 kR/min, 60 Gy/min) entspricht ungefähr der Kontraktion nach Gabe von phenylephrin in der Konzentration von 5×10^{-9} M. (Verstärkungsfaktor 1:64)

5.2.4 Wiederholbarkeit der Sofortreaktion bei gleicher Dosisleistung und verschiedenen Dosen

Auf wiederholte Bestrahlung mit der gleichen Dosis reagierten die Präparate mit einer deutlichen Abnahme der Kontraktion. Um diese Erscheinung auf ihre Regelmäßigkeit zu überprüfen, wurden bei isometrischer Registrierung 4 Präparate in regelmäßigen zeitlichen Abständen fortlaufend mit der gleichen Dosis bestrahlt, sodaß in gleichen Zeiträumen die gleiche Gesamtdosis verabfolgt wurde. Der zeitliche Abstand betrug bei 60 kR (600 Gy) 200 min, bei 20 kR (200 Gy) 60 min, bei 10 kR (100 Gy) 30 min und bei 5 kR (50 Gy) 15 min. Jeweils ein Präparat wurde mit den fraktionierten Dosen 65 kR (650 Gy); 20 kR (200 Gy); 10 kR (100 Gy); 5 kR (50 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bestrahlt.

Bei der wiederholten Bestrahlung mit 60 kR (600 Gy) war die Sofortreaktion auf die ersten beiden Bestrahlungen etwa gleich groß. Bei der dritten verminderte sich die Größe der Reaktion um etwa die Hälfte. Die fünfte Bestrahlung rief keine Sofortreaktion mehr hervor. Die Registrierkurven der anderen 3 Präparate werden in der Abbildung 9 wiedergegeben. Die Auswertung der Kurven zeigt, daß es nach wiederholter Bestrahlung mit der gleichen Dosis zur Tachyphylaxie kommt. Die Tachyphylaxie zeigt eine Abhängigkeit von der Dosis, bei höherer Strahlendosis tritt sie schneller in Erscheinung als bei niedriger. Nach

Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 120 kR (1,2 kGy) wurde bei gleicher Dosisleistung noch einmal mit einer größeren Dosis von 40 kR (400 Gy) bzw. 60 kR (600 Gy) bestrahlt. Die Präparate reagierten hierauf bei Erreichen einer Gesamtdosis von 180-200 kR (1,8-2,0 kGy) mit einer irreversiblen Dilatation.

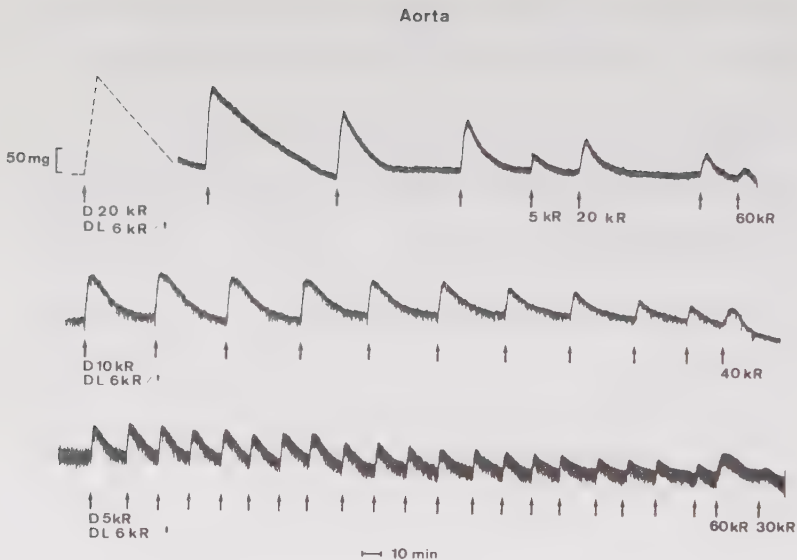


Abb. 9: Wiederholbarkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion (isometrische Registrierung) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) mit den Dosen 20 kR (200 Gy) (die erste Kontraktion ist zeichnerisch dargestellt, da während des Versuchs die Empfindlichkeit der Registrierung geändert wurde); 10 kR (100 Gy) und 5 kR (50 Gy). (Verstärkungsfaktor 1:64)

Anmerkung:

Die Präparate waren alle mit einer Gesamtdosis von etwa 20 kR (200 Gy) vorbestrahlt, da zur Untersuchung der Dosisabhängigkeit bereits mit den Dosen 0,25 kR (2,5 Gy); 0,5 kR (5 Gy); 1 kR (10 Gy); 3 kR (30 Gy); 5 kR (50 Gy) und 10 kR (100 Gy) bestrahlt wurde.

5.2.5 Dauerbestrahlung

Um die Ergebnisse der vorhergehenden Versuche zu kontrollieren wurden 4 Präparate mit Dosen von 240 kR (2,4 kGy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) bestrahlt. Die Abbildung 10 zeigt zwei typische Kurven dieser Versuche. Die Größe der Strahlenreaktion wurde gemessen in Abhängigkeit vom Anfangs- und Endtonus des Präparates.

Das obere Präparat zeigt aus ungeklärten Gründen eine geringere Reaktion auf die Bestrahlung als das untere.

Die Präparate bestätigten den Befund, daß es zu einer irreversiblen Schädigung nach Verabfolgung einer Gesamtdosis von etwa 180-200 kR (1,8-2,0 kGy) kommt.

Bei dem oberen Präparat wurde als Test eine Dosis von 325 kR (3,25 kGy) bei einer Dosisleistung von 65 kR/min (650 Gy/min) verabfolgt. Beim zweiten Präparat wurde als Testsubstanz Kalium in 10-facher Konzentration der verwendeten Normal-Ringer-Lösung gegeben.

Auf beide Tests, die normalerweise eine starke Reaktion hervorrufen würden, blieb die erwartete Reaktion aus. Bei Bestrahlung mit einer Dosis von etwa 60 kR (600 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) erreichte die Reaktion ihr Maximum. Weitere Bestrahlung

führte zur irreversiblen Schädigung des Präparates.

Bei den Versuchen zur Wiederholbarkeit der Sofortreaktion hatte sich ebenfalls schon gezeigt, daß bei Erreichen einer Gesamtdosis von 180 kR (1,8 kGy) (DL 6 kR/min, 60 Gy/min) eine irreversible Schädigung des Präparates eingetreten war.

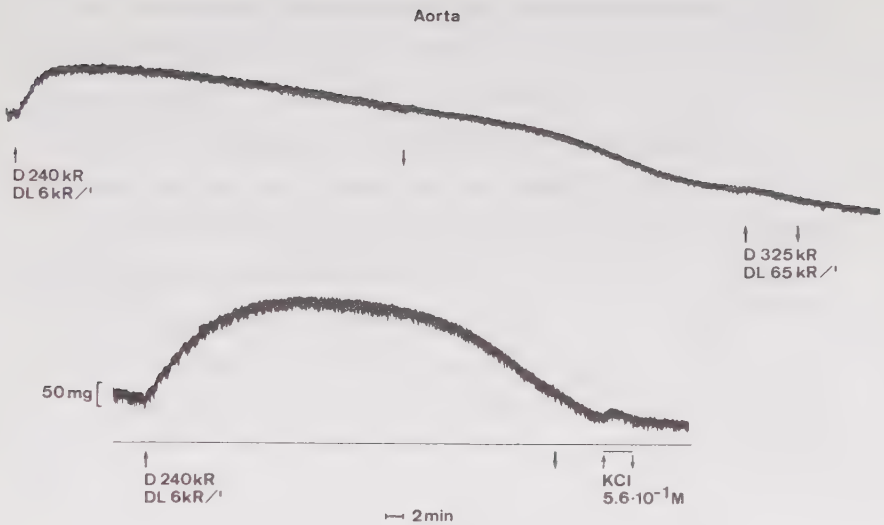


Abb. 10: Dauerbestrahlung: Typische Reaktion bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) und einer Gesamtdosis von 240 kR (2,4 kGy) bei isometrischer Registrierung.

5.3 Spezielle Untersuchungen

5.3.1 Abhängigkeit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion von der Vorbelastung bzw. Vordehnung

Als Vorbereitung zu den Untersuchungen an den Spiralstreifenpräparaten der Rattenaorta unter optimalen Versuchsbedingungen wurde zunächst die Abhängigkeit der Sofortreaktion von der Vorbelastung bei isotonischer bzw. Vordehnung bei isometrischer Registrierung geprüft. Bei einem Präparat wurde die Ruhedehnungs- und Entlastungskurve bis zu einer Belastung mit 6,5 g aufgezeichnet (Abbildung 11, obere Kurve).

Bei einem zweiten Präparat wurde in Anlehnung an die Arbeit von PEIPER et al. (1971) [55] Noradrenalin als Testpharmakon für die Größe der Reaktion verwendet. Hierbei bestätigte sich der Befund, daß die Kontraktion auf die Testdosis mit steigender Belastung abnahm und bei Entlastung wieder zunahm (Abbildung 11, untere Kurve).

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der Sofortreaktion auf Reize mit Röntgenstrahlen wurde das Präparat nur bis 3 g belastet, da wir hier ein längsgeteiltes Spiralstreifenpräparat untersuchten (bei Belastung mit 3,5 g riß bei einem anderen Präparat der Haltefaden). Als Testreiz wurde mit 10 kR (100 Gy) (DL 6 kR/min, 60 Gy/min) bestrahlt. Die Wiedergabe der Dehnungskurve der Abbil-

dung 12 zeigt, daß die Sofortreaktion bei einer Belastung mit 0,5 g am größten und bei Belastung mit 3 g am kleinsten ist. Der Vergleich mit der Belastungskurve, bei der Noradrenalin als Testsubstanz verwendet wurde, bestätigt diesen Befund. Die Reaktion auf die Testgaben von Noradrenalin waren nach Beendigung des Belastungsversuches gleich groß wie zu Beginn; die Reaktion auf Strahlenreize wurde jedoch kleiner. Diese Erscheinung ist auf Tachyphylaxie zurückzuführen.

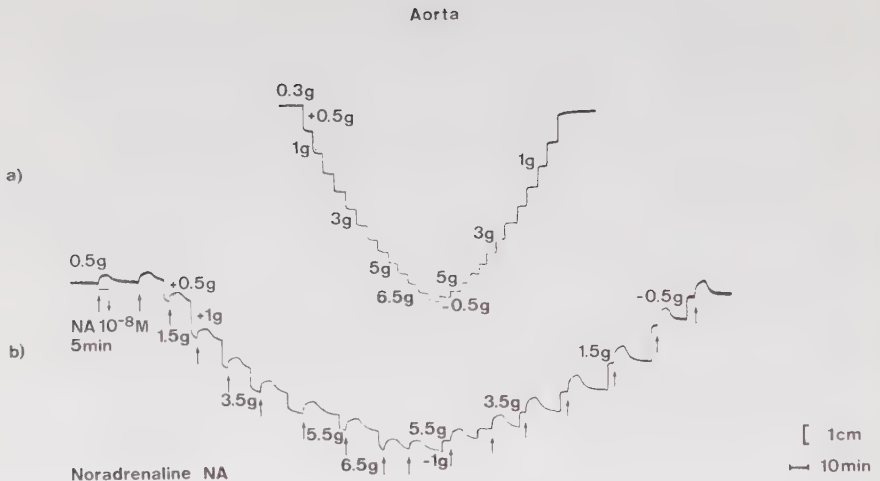


Abb. 11: a) Ruhedekompensations- und Entlastungskurve der Rattenaorta.

b) Ruhedekompensations- und Entlastungskurve der Rattenaorta mit Gabe von Noradrenalin (NA) 10^{-8} M als Testsubstanz.
(Verstärkungsfaktor 1:32)

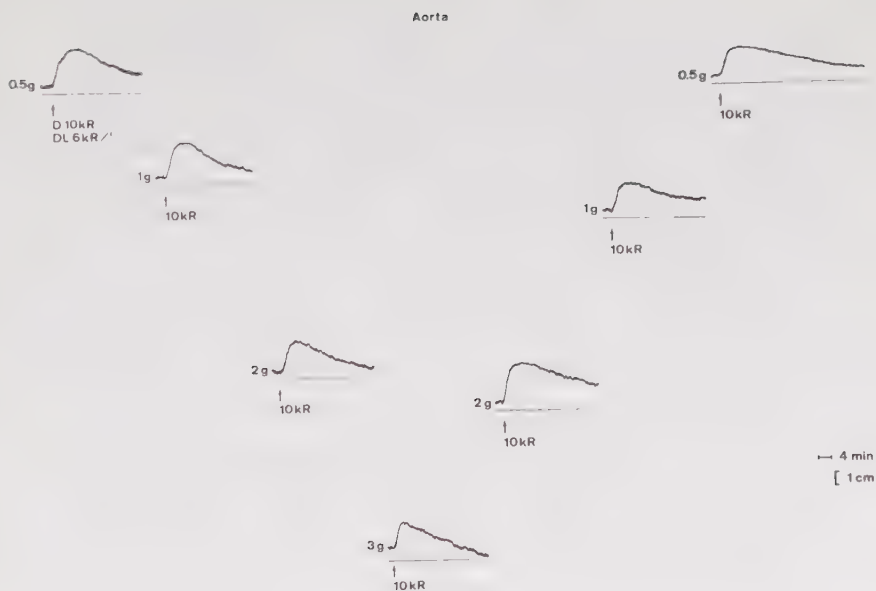


Abb. 12: Ruhedekompensations- und Entlastungskurve der Rattenaorta mit Röntgenbestrahlung (10 kR, 100 Gy; DL 6 kR/min, 60 Gy/min) als Testreiz. Die Abbildung zeigt die Strahlenreaktion bei unterschiedlicher Belastung. Bei Entlastung tritt eine merkliche Verlängerung der Reaktionsdauer auf. (Verstärkungsfaktor 1:64)

5.3.2 Temperaturabhängigkeit

Zur Untersuchung des Einflusses der Temperatur auf die Reaktionsbereitschaft der Gefäßstreifenpräparate gegenüber Strahlenreizen wurde durch Abschalten des Thermostaten die Temperatur der Ringerlösung, mit der das Präparat betropft wurde, auf 20°C (Zimmertemperatur) herabgesetzt. Danach wurde kontinuierlich wiedererwärmt, zunächst auf 37°C, dann auf 42°C.

Vor Versuchsbeginn wurde das Präparat mit einer Testdosis von 5 kR (50 Gy) (DL 6 kR/min, 60 Gy/min) bestrahlt. Bei Abkühlung reagierte das Präparat mit einer Dilatation, auf Erwärmung mit Kontraktion. Vor und nach der Abkühlungsphase war die Reaktion auf die Testdosis gleich groß. Bei einer Temperatur von 20°C konnte auf Bestrahlung keine Reaktion ausgelöst werden. Bei Erwärmung des Präparates auf 42°C bewirkte die Bestrahlung mit der Testdosis eine kaum wahrnehmbare Sofortreaktion. Nach Erreichen der Normaltemperatur von 37°C fiel die Sofortreaktion auf die Testdosis deutlich kleiner aus als zu Beginn des Versuches (Abbildung 13).

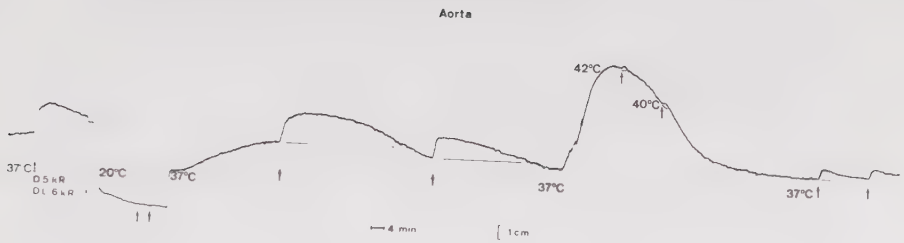


Abb. 13: Abhängigkeit der Sofortreaktion auf Röntgenstrahlen von der Temperatur bei Abkühlung auf 20°C, Wiedererwärmung auf 37°C und Steigerung der Temperatur auf 42°C und Wiederabkühlung auf 37°C. (Verstärkungsfaktor 1:64)

5.3.3 Wirkung von Pharmaka

An einigen Präparaten wurde die Wirkung von Pharmaka untersucht. Bei den Tests zum quantitativen Vergleich der pharmakologischen Wirkung mit der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortwirkung wurden die Präparate während 3 Minuten mit der Ringerlösung betropft, der die Test-Pharmaka zugesetzt waren.

KCl $2,3 \times 10^{-2}$ M und Phenylephrin 10^{-8} M lösten eine etwa 4-5mal größere Reaktion als die Bestrahlung mit einer Dosis von 5 kR (50 Gy) (DL 3 kR/min, 30 Gy/min) aus. Die Reaktionen auf Phenylephrin 5×10^{-9} M und Bestrahlung mit einer Dosis von 10 kR (100 Gy) (DL 6 kR/min, 60 Gy/min) war etwa gleich groß (siehe Abbildung 14).

Die Registrierkurven zeigten auf Testgaben von Pharmaka einen steilen Anstieg und einen relativ steilen Abfall der Sofortwirkung, nach Bestrahlung jedoch eine Plateaubildung mit relativ flachem Abfall (siehe Abbildung 14).

Bei einem Präparat (siehe Abbildung 15) wurde beobachtet, daß Phenylephrin die Ansprechbarkeit der glatten Muskulatur der Rattenaorta auf Reize mit Röntgenstrahlen herabzusetzen scheint.

Testgaben von Acetylcholin bewirkten, wie schon erwähnt, eine starke Zunahme der Spontanaktivität der Präparate.

Adrenalin und Noradrenalin bewirkten eine dosisabhängige Kontraktion der Gefäßstreifen.

Zur Untersuchung der Frage nach dem Mechanismus der Röntgenstrahlen-induzierten Reaktion der glatten Muskulatur in der Rattenaorta wurde der Einfluß einiger, auf das sympathische Nervensystem wirksame, Pharmaka geprüft. Die Sofortreaktion auf Adrenalin 10^{-9} M wurde mit der auf Bestrahlung mit Dosen von 5 kR (50 Gy) bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (60 Gy/min) verglichen. Zu Beginn der Versuche wurde die Reaktion der Präparate auf diese Reize jeweils getestet, anschließend wurden die Präparate während 30 Minuten mit der Arterien-Ringerlösung, der die zu untersuchenden Pharmaka zugesetzt waren, betropft. Danach wurde die Reaktion auf die Testdosen wieder geprüft.

5.3.3.1 Dibenamin

Dibenamin 10^{-6} M, eine Substanz, die durch stabile Bindung an den alpha-Rezeptor die Adrenalinwirkung blockiert, zeigte keine Wirksamkeit auf die Röntgenstrahlen-induzierte Sofortreaktion (siehe Abbildung 17).

3.3.3.2 Bretylium

Bretylium 10^{-4} M, eine Substanz, die selektiv die peripheren sympathischen Ganglien blockiert, zeigte ebenfalls keine Wirksamkeit auf die Röntgenstrahlen-induzierte Sofortreaktion (siehe Abbildung 14 und 16).

Beide Substanzen hemmten im Versuch jedoch die Wirkung von Adrenalin 10^{-9} M.

3.3.3.3 Cocain

Cocain 10^{-6} M, eine Substanz mit starker sensibilisierender Wirkung auf das sympathische Nervensystem, zeigte keinen Einfluß auf die Röntgenstrahlen-induzierte Sofortreaktion (siehe Abbildung 14).

3.3.3.4 Theophyllin

Theophyllin, ein Phosphodiesterase-Hemmer, zeigte in der Konzentration 10^{-5} M keine, in der Konzentration 10^{-4} M eine schwache Hemmung der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion.



Abb. 14: Sofortreaktion auf KCl $2,3 \times 10^{-2}$ M und Phenylephrin 10^{-8} M. Keine Wirkung von Bretylium und Cocain auf die Röntgenstrahlen-induzierte Sofortreaktion (isotonische Registrierung).
(Verstärkungsfaktor 1:64)

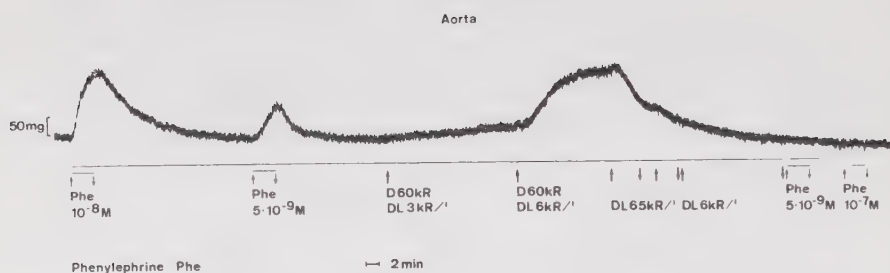


Abb. 15: Hemmung der Ansprechbarkeit auf Röntgenstrahlen durch Phenylephrin. Nach Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von etwa 200 kR (2 kGy) keine Reaktion auf Phenylephringabe in hoher Konzentration (isometrische Registrierung).
(Verstärkungsfaktor 1:64)

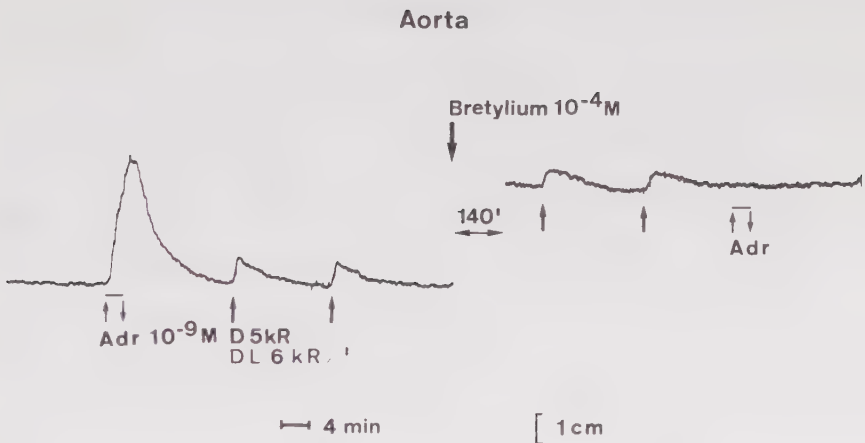


Abb. 16: Die Abbildung zeigt den Test vor Versuchsbeginn mit Adrenalin 10^{-9} M und Röntgenstrahlen (Dosis 5 kR (50 Gy); Dosisleistung 6 kR/min, 60 Gy/min). Keine Beeinflussung der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion durch Bretylum 10^{-4} M . Eindeutige Hemmung der Adrenalinwirkung. (Verstärkungsfaktor 1:64)

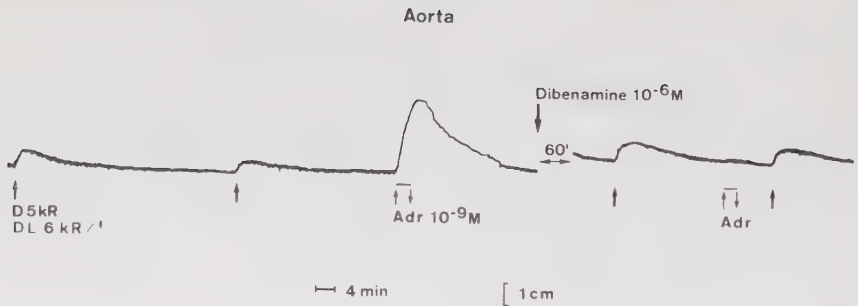


Abb. 17: Die Abbildung zeigt den Test vor Versuchsbeginn mit Adrenalin 10^{-9} M und Röntgenstrahlen (Dosis 5 kR (50 Gy); Dosisleistung 6 kR/min (60 Gy/min)). Keine Beeinflussung der Röntgenstrahlen-induzierten Sofortreaktion durch Dibenamin 10^{-6} M. Eindeutige Hemmung der Adrenalinwirkung. (Verstärkungsfaktor 1:64)

6 DISKUSSION

6.1 Zur möglichen klinischen Bedeutung der strahleninduzierten Sofortreaktionen der Blutgefäße

Die beschriebenen Sofortreaktionen von isolierter Rattenaorta deuten darauf hin, daß bei den akuten Störungen des Kreislaufsystems nach Bestrahlung nicht nur allgemeine neuro-hormonelle Faktoren, sondern wahrscheinlich auch der vaskuläre Effektor eine Rolle spielt. Die experimentell hervorgerufene hypertensive Phase nach Bestrahlung von Hühnern (STEARNER et al., 1955, 1969) [67,68] und die beim Menschen nach Reaktorunfällen klinisch beobachtete vorübergehende Hypertonie (KARAS, 1965 [35]) läßt sich durch eine Vasokonstriktion erklären. Die strahleninduzierten hypotensiven Phänomene bei Ratten (PHILLIPS und KIMMELDORF, 1963 [56]) und beim Menschen (CRONKITE und FLIEDNER, 1972 [20]) sind wahrscheinlich auf eine Herabsetzung der Ansprechbarkeit der Gefäßmuskulatur (wie bei der wiederholten Bestrahlung gezeigt) und auf neuro-hormonelle Einflüsse zurückzuführen. Beobachtungen zeigen, daß nach experimenteller Bestrahlung eine Potenzierung der hypotonen hormonellen Effekte bei Ratten auftritt (WYKOFF, 1972 [74]).

Über die mögliche Rolle, die Sofortreaktionen von arteriellen Blutgefäßen bei der onkologischen Strahlentherapie spielen, lassen diese Untersuchungen keine Schlüsse zu. Möglicherweise werden auch die Tumorgefäße

bereits vor der morphologischen Veränderung funktionell mitgeschädigt, wobei offen bleibt, ob dies zum Vor- oder Nachteil der Therapie gereicht. Die Blockade der spontanen phasischen Aktivität der Aorta durch Bestrahlung könnte eine Bedeutung für die gynäkologische Strahlentherapie besitzen, da die Genitalgefäße der Frau spontanaktiv und sehr strahlenempfindlich sind (MICHAILOV et al., 1978 [50]; MEISSNER, 1983 [41]). Eine Schädigung ihrer Aktivität könnte pathophysiologische Reaktionen (Thrombosen, Infektionen) begünstigen.

Über das Verhalten der Gefäße auf Bestrahlung liegen auch beim Menschen ausführliche Beobachtungen und Analysen vor (z.B. RUBIN, 1982 [59a,b]; CASARETT, 1982 [17]).

6.2 Vergleich zwischen strahleninduzierten Sofortreaktionen der Rattenaorta und nicht-vaskulären Präparaten

Bei einem Vergleich der strahleninduzierten Sofortreaktionen von Präparaten der Rattenaorta mit denen von nicht-vaskulären Präparaten kann man folgendes feststellen:

6.2.1 Die Rattenaorta hat eine relativ höhere Strahlenempfindlichkeit als andere isolierte Präparate, so reagieren z.B. Präparate des Dorsalmuskels (Blutegel), des Detrusor vesicae (Ratte und Meerschweinchen) und des Ductus deferens (Meerschweinchen) bei einer Schwellendosis von 3-5 kR (27-45 Gy), Präparate von der Rattenaorta reagieren hingegen bereits bei etwa 0,25 kR (2,25 Gy). Diese Strahlenempfindlichkeit der Rattenaorta ist mit der des Ratten- und Kaninchendarmes (CONARD, 1956 [19]; HUG und SCHLIEP, 1960 [31]) und des menschlichen Detrusor vesicae, sowie der Froschaorta (MICHAILOV et al., 1979 [51] und 1983c [54]) vergleichbar (Schwellendosis 0,1-0,25 kR, 0,9-2,25 Gy).

6.2.2 Die Sofortreaktionen der Rattenaorta sind dosis- und dosisleistungsabhängig, ähnlich denen der nicht-vaskulären Präparate.

6.2.3 Bei wiederholter Bestrahlung nehmen die kontrakti-
len Reaktionen der Rattenaorta, ähnlich denen der
nicht-vaskulären Präparate, ab, d.h. es kommt zu
einer Tachyphylaxie ("Gewöhnung" bei wiederholter
Reizung). Bei einigen Aortenstreifen wurde eine
vorübergehende Strahlensensibilisierung beobachtet
(siehe Abb. 4: die persistierende Tonuserhöhung).
Das wurde durch spätere, nicht-publizierte Ergeb-
nisse bestätigt.

6.3. Zum Strahlenwirkungsmechanismus bei der Sofortreaktion der Rattenaorta.

Die der Strahlenwirkung zugrunde liegenden, physiologischen bzw. molekular-physiologischen (biophysikalischen und biochemischen) Mechanismen sind bis heute sowohl für erregbare, als auch für nicht-erregbare Zellverbände nicht genügend geklärt. Die Strahlen scheinen eine komplexe Wirksamkeit zu haben, wobei je nach Gewebe- und Organart einzelne Wirkungsfaktoren dominieren. Bei der Gefäßglattmuskulatur sind Strahlenwirkungsmechanismen in Bezug auf kontraktilen Apparat (a), elektro- und pharmakomechanische Kopplung (b), cAMP-System (c), Zellrezeptoren, sowie neurogene Faktoren (d), hormonelle Einflüsse aus dem Bindegewebe (e) und andere Faktoren zu diskutieren.

6.3.1 Der kontraktile Apparat

Sicherlich haben die intrazellulären strahlenchemischen Reaktionen bei kleinen und mittleren Dosen gewisse Einflüsse direkt auf den kontraktilen Apparat (Aktin-Myosin-System); diese Einflüsse werden sofort repariert. Extrem hohe Dosen von über 250 kR (2,25 kGy) hingegen bewirken eine irreversible Erschlaffung der Aorta-Präparate, ähnlich der irreversiblen Kontraktion bei vielen nicht-vasculären Präparaten (Detrusor vesicae, Ductus deferens, etc.). Die große Strahlenunempfindlichkeit von Präparaten aus quergestreifter Muskulatur

(Schwellendosen ab 100 kR [0,9 kGy]; BERGEDER, 1958a,b [4,5]), im Gegensatz zur hohen Strahlenempfindlichkeit der Rattenaorta (Reaktionen ab 0,25 kR, 2,25 Gy) und anderen nicht-vaskulären Präparaten, gibt einen Hinweis auf eine möglicherweise untergeordnete Rolle des direkten Strahleneinflusses auf den kontraktilen Apparat bei dem Wirkungsmechanismus der Sofortreaktionen: Nach heutigem Wissensstand ist der Kontraktionsmechanismus bei quergestreifter Muskulatur identisch mit dem der glatten Muskulatur.

6.3.2 Elektro- und pharmakomechanische Kopplung

Es existieren keine Untersuchungen über elektrische Veränderungen bei der Gefäßmuskulatur nach Bestrahlung. An einzelnen Neuronen von metazerebralen Zellen der Schnecke wurde mittels intrazellulärer Ableitungen gezeigt, daß die Röntgenstrahlen eine sofortige Depolarisation begleitet von einem Anstieg der Spike-Aktivität hervorrufen (GÜNTHER und HUG, 1974 [25]). Gegen eine wesentliche Beteiligung von Depolarisationsvorgängen an der strahleninduzierten Sofortreaktion der Rattenaorta deuten die Versuche über den Temperatureinfluß hin - bei 20°C wird die Sofortreaktion reversibel blockiert: bei niedriger Temperatur bleibt der depolarisierende Einfluß von KCl auf die Rattenaorta erhalten, nicht aber der des Noradrenalins. Damit ist wahrschein-

lich, daß die strahleninduzierten Sofortreaktionen der Rattenaorta in Verbindung stehen mit dem Mechanismus der pharmako-mechanischen Kopplung (ohne Membranpotentialänderung), ähnlich der Röntgenreaktion des Detrusor vesicae (MICHAÏLOV et al., 1974c,d, 1975 [47-49]). Die elektro-mechanische Kopplung spielt womöglich eine Rolle bei dem Einfluß der Strahlen auf die spontane phasische Aktivität der Rattenaorta - es ist bekannt, daß die spontane Aktivität glattmuskulärer Organe mit der elektrischen Zellaktivität korreliert ist - elektromechanische Kopplung (BURNSTOCK et al., 1963) [16] - d.h., die elektrischen bzw. phasisch-mechanischen Aktivitäten werden durch die Strahlen erst stimuliert (über eine Depolarisation) und dann gehemmt (über eine Hyperpolarisation).

6.3.3 cAMP-System

cAMP, Adenylatzyklasen und Phosphodiesterasen sind nach dem heutigen Kenntnisstand in allen tierischen Zellen vorhanden. Eine Erklärung der strahleninduzierten Kontraktion der Rattenaorta wäre über das cAMP-System durch folgende Mechanismen denkbar:

- 6.3.3.1 Die Röntgenstrahlen könnten temporär die Adenylatzyklasenaktivität hemmen, dadurch wird weniger cAMP synthetisiert, ergo würde die intrazelluläre cAMP-Konzentration sinken und damit die polari-

sierende cAMP-Wirkung nachlassen - die depolarisierenden Prozesse würden überwiegen - es folgt eine Kontraktion, die nach Wiederherstellung der Adenylatzyklaseaktivität wieder zurückgeht.

6.3.3.2 Die Röntgenstrahlen könnten die Phosphodiesterase temporär aktivieren und damit die cAMP-Konzentration in der Zelle senken, mit den unter 6.3.3.1 beschriebenen Folgen.

6.3.3.3 Die Röntgenstrahlen könnten über die beiden Modi wirken.

6.3.3.4 Die Röntgenstrahlen "radiolysieren" das intrazelluläre cAMP, damit sinkt ebenfalls seine Konzentration, dies bedingt wieder eine Kontraktion.

Alle diese Möglichkeiten wären zur Erklärung der Sofortkontraktion in der Rattenaorta (und in anderen Präparaten) richtig, angenommen, daß direkte Beweise über eine in vitro und intrazelluläre Beeinflussung des cAMP-Systems durch strahlenphysiologisch relevante Dosen vorliegen. Auch wenn dies der Fall wäre, blieben viele Phänomene der Sofortreaktionen ungeklärt: z.B. variiert die Strahlenempfindlichkeit nicht nur nach Art der Muskulatur sehr stark - quergestreifte und glatte - sondern auch nach Art der glattmuskulären Organe und der Gefäßpräparate selbst. Die Röntgenstrahlen bewirken nicht nur eine tonische Kontraktion, sondern auch eine Verstärkung oder Hemmung der spontanen phasischen Aktivität; die Strahlenwirkung ist bei einigen Präparaten reversibel, bei anderen

irreversibel [4,5,28-31,42,43,54].

Nach den vorliegenden Befunden hemmt Theophyllin, ein Phosphodiesterase-Hemmer, aber auch cAMP selbst, die Sofortreaktion der Rattenaorta und auch anderer Präparate reversibel: da Theophyllin und cAMP bei ein und demselben Präparat verschiedenartige, durch Neuro- und Gewebshormone hervorgerufene, Kontraktionen ebenfalls hemmen (nicht-publizierte Ergebnisse), ist anzunehmen, daß der hemmende Effekt unspezifischer Natur ist. Dafür spricht, daß Imidazol (10^{-2} M), ein Phosphodiesterase-Stimulator, keine Wirkung auf die Sofortreaktion hat (MICHAILOV et al., 1974a,b, 1983 [45,46,54]).

6.3.4 Zellrezeptoren und neurogene Mechanismen.

Eine mögliche Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Zellrezeptoren und die Nervenendungen in den Gefäßen könnte sich in einer kontraktilen Reaktion zeigen. Diese Möglichkeit wurde durch spezifisch wirkende Pharmaka getestet. Nach den vorliegenden Ergebnissen hat Dibenamin, eine Substanz, die irreversibel gebunden wird und die auch in unseren Versuchen die Wirkung von Adrenalin auf alpha-Rezeptoren blockiert, keinen Einfluß auf die strahleninduzierte Sofortreaktion der Rattenaorta: damit wird ein möglicher Strahlenwirkungsmechanismus über erregende alpha-adrenerge Rezeptoren ausgeschlossen. Dagegen sprechen auch die Versuche mit Brey-

lium und Cocain. Setzt man voraus, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen auf der Freisetzung von Transmittern aus den "kleinen granulierten Vesikeln" an den motorischen sympathischen Nervenendungen der Gefäße beruht, so müßte sich die Sofortreaktion durch Bretylium blocken lassen (diese Substanz bewirkt eine Blockade der Katecholaminausschüttung aus den postganglionären sympathischen Nervenendungen) bzw. sich durch Cocain verstärken lassen (diese Substanz erhöht die Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen). Beide Pharmaka hatten keinen Einfluß auf die strahleninduzierte Sofortreaktion.

Die hemmenden β_2 -Rezeptoren haben keine wesentliche Bedeutung für die Erklärung des Strahleneinflusses auf die Rattenaorta, da die Stimulation dieser Rezeptoren nicht zu einer Kontraktion, sondern zu einer Erschlaffung führt.

Auch cholinerge, erregende Rezeptoren bzw. cholinerge Nerven, kommen zur Interpretation der Sofortreaktion der Rattenaorta nach Bestrahlung kaum in Betracht: Die Rattenaorta wird adrenerg, sympathiko-motorisch innerviert, Acetylcholin wirkt in unphysiologisch hohen Konzentrationen (10^{-5} M) nur sehr schwach. Hinzu kommt, daß Atropin (ein Blocker der cholinergen Rezeptoren) keinen Einfluß auf die Sofortreaktion zeigt (nicht-publizierte Ergebnisse).

Ähnliche Überlegungen gelten auch hinsichtlich der Histamin- und Serotonin-Rezeptoren: spezifische Blocker zeigen keine sichtbare Wirkung (nicht-publizierte Ergebnisse).

6.3.5 Die Rolle des Bindegewebes

Das Bindegewebe der Arterien enthält, außer Kollagen und elastischen Fasern, auch Zellen, die als Speicher von Gewebshormonen dienen könnten. Außerdem sind darin Nervenendungen enthalten. Nach bisherigen Beobachtungen an verschiedenartigen neuro-glattmuskulären Präparaten scheint das Bindegewebe keine wesentliche Rolle bei der Wirkung der Strahlen auf neuro-glattmuskuläre Präparate zu spielen: Auch Präparate, die entweder frei (z.B. Blutegel-Dorsalmuskel, Taenia coli) oder fast frei von Bindegewebe präpariert wurden, reagieren mit unveränderter Empfindlichkeit auf Bestrahlung (HUG und SCHLIEP, 1960 [31]; MICHAILOV et al., 1970, 1971, 1979 [42,43,54]).

6.3.6 Die Rolle der Prostaglandine

Wie berichtet, zeigen einige Präparate der Ratten-aorta eine gewisse Strahlensensibilisierung. Pharmako-physiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß bei Vorbehandlung oder in Anwesenheit von Prostaglandin E_1 und Prostaglandin F_2 alpha die Strahlenempfindlichkeit der Aortenpräparate beson-

ders gesteigert wird. Ferner wurde berichtet, daß Indometacin (ein Hemmer der Prostaglandin-Synthese über eine Hemmung der Endoperoxidbildung) die strahleninduzierten Sofortreaktionen bei verschiedenartigen neuro-glattmuskulären Präparaten blockiert; auch die durch Prostaglandine strahlensensibilisierte Sofortreaktion der Rattenaorta wird geblockt (MICHAILOV, et al., 1983c) [54]. Diese Information läßt die Vermutung zu, daß den Prostaglandinen bei dem Strahlenwirkungsmechanismus bei der Rattenaorta bzw. dem strahleninduzierten Kontraktionsmechanismus eine wesentliche Rolle zukommt.

7 ZUR DISKUSSION VERSCHIEDENER BEFUNDE BEI DEN STRAH-
LENINDUZIERTEN SOFORTREAKTIONEN DER RATTENAORTA

7.1 Die Strahlentachyphylaxie. Die Abschwächung der Reaktion von erregbaren Präparaten auf wiederholte Gabe von Hormonen und Pharmaka ("Tachyphylaxie") wurde auch bei wiederholter Bestrahlung aller untersuchten neuro-glattmuskulären Präparate beobachtet ("Radiotachyphylaxie"). Die echte Tachyphylaxie beruht auf Aktivierung der dem Reiz entgegenwirkenden Vorgänge, wie z.B. bei der Adaptation; die erregbaren Zellen werden dabei nicht geschädigt. Die Ursache der Radiotachyphylaxie kann man eher in einer progressiven, irreversiblen Zellschädigung sehen, sodaß die Kontraktionsfaktoren nach der jeweils nächsten Bestrahlung um einen Betrag schwächer wirken. Dafür spricht die totale Reaktionsunfähigkeit, z.B. der Rattenaortapräparate, nach Dauerbestrahlung über 200 kR (1,8 kGy); ferner wurde auch eine Abschwächung der Adrenalinreaktion nach Bestrahlung beobachtet, wie bereits berichtet [54].

7.2 Strahleninduzierte Verstärkung und Hemmung der spontanen phasischen Aktivität. Die spontane mechanische Aktivität der glattmuskulären Organe wird durch Elektrorhythmogenie bedingt, man unterscheidet Sekunden(Spike)- und Minuten-Oszillationen,

sowie organspezifische (Dauer: 10-60 min) Schwankungen des zellulären Membranpotentials (GOLENHOFEN, 1972 [24]). Der Rhythmogenie zugrunde liegen zyklische molekular-physiologische Reaktionen unklarer Natur (mitochondriale Oxidations-, glykolytische oder andere molekulare Oszillationsvorgänge). Die Röntgenstrahlen schädigen wahrscheinlich molekular-oszillatorische Systeme und wirken damit temporär (kompensatorisch) stimulierend, anschließend nach Erschöpfung der Kompensationsmechanismen blockieren sie, d.h. die spontane Aktivität wird zunächst verstärkt und danach gehemmt.

8 AUSBLICK

Isolierte helikale Präparate der Rattenaorta können als Modellpräparate zur Untersuchung von strahleninduzierten Sofort- und Spätreaktionen dienen: Dies kann zur Klärung von (a) Kreislauffunktionsstörungen beitragen und (b) vielleicht von möglicher Bedeutung für die Erklärung onkologischer Effekte nach Bestrahlung sein.

Zur weiteren Klärung der Strahlenwirkungsmechanismen bei der Rattenaorta empfehlen sich folgende Untersuchungen:

- 8.1 Untersuchung der Wirkung von Strahlen auf die hormonelle Test-Reaktion nach Katecholaminen (Noradrenalin, Adrenalin), Histamin, Serotonin und Prostaglandinen.
- 8.2 Untersuchung der Abhängigkeit der Sofortreaktionen von verschiedenen physiologisch wichtigen Ionen.
- 8.3 Nach Möglichkeit Prüfung des Strahleneinflusses auf Membranpotential und -widerstand von vaskulären Glattmuskelzellen (intrazelluläre Ableitungen).

9 ZUSAMMENFASSUNG

Der Einfluß von Röntgenstrahlen (50 kV, Dermopan-Röhre) auf isolierte Spiralstreifen-Präparate der Ratten-aorta wurde anhand der Registrierung des Basaltonus und der spontanen, sowie der induzierten mechanischen Aktivität untersucht. Die Präparate wurden dabei in einer speziellen Ringer-Lösung (Krebs-Henseleit-Lösung, begast mit Carbogen, 37°C) gehalten. Die Präparate waren nach übermäßig starker mechanischer Dehnung oder zu geringer Versorgung mit physiologischer Lösung weniger strahlenempfindlich.

Die Röntgenstrahlen riefen bei einer Dosisleistung (DL) von 3 kR/min (27 Gy/min) ab einer Dosis von 0,5 kR (4,5 Gy), bei einer Dosisleistung von 6 kR/min (54 Gy/min) ab einer Dosis von 0,25 kR (2,25 Gy) eine reproduzierbare, reversible tonische Kontraktion hervor, deren Größe und Dauer dosis- und dosisleistungsabhängig war.

Die "biologische" Wirkung der Röntgenstrahlen bei 10 kR (90 Gy) (DL 6 kR/min, 54 Gy/min) ist mit der der alpha-adrenergen Substanz Phenylephrin (10^{-9} M) vergleichbar. Bei wiederholter Bestrahlung (jeweils nach Abklingen der vorangehenden Kontraktion) wurde die Reaktion auf Röntgenstrahlen abgeschwächt, d.h. es kam zur "Radiotachyphylaxie". Die Präparate reagierten auf Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von über 200 kR (1,8 kGy). Bei dieser Dosis wurden die Präparate irreversibel geschädigt.

Alpha-adrenerge Blocker (Dibenamin, 10^{-5} M), postganglionäre sympathische Blocker (Bretylum, 10^{-4} M) und Substanzen, die die Empfindlichkeit gegenüber Katecholaminen erhöhen (Cocain, 10^{-6} M), haben keine sichtbare Wirkung auf die strahleninduzierte Sofortreaktion der Rattenaorta: Damit scheint ein adrenerger Wirkungsmechanismus bei der Strahlenwirkung auf die Rattenaorta ausgeschlossen.

Der Phosphodiesterase-Hemmer Theophyllin hemmt die strahleninduzierte Sofortreaktion wahrscheinlich unspezifisch.

Die reversible Hemmung der Sofortreaktion bei Temperatursenkung auf 20°C deutet auf eine Beteiligung der pharmako-mechanischen Kopplung an der strahleninduzierten Sofortreaktion der Rattenaorta hin: Die Röntgenstrahlen wirken vermutlich ohne vorangehende Membrandepolarisation, direkt über eine intrazelluläre Kalziumionenfreisetzung.

Es wurde ferner beobachtet, daß die spontane phasische Aktivität der Rattenaorta durch niedrige Strahledosen verstärkt, durch höhere gehemmt wird.

Aufgrund neuerer Untersuchungen erscheint es wahrscheinlich, daß Prostaglandine bei der strahleninduzierten Sofortreaktion der Rattenaorta eine wesentliche Rolle spielen.

Die isolierte Rattenaorta könnte als Modellpräparat zur Untersuchung von Funktionsstörungen nach der Strahlentherapie und bei der Strahlenkrankheit dienen; ebenso könnte dieses Präparat für onkologische Untersuchungen über die Vorgänge an den Gefäßen bei der Strahlentherapie eingesetzt werden.

10 LITERATUR

1. ALQUIST, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153: 586 (1948).
2. ANDERSSON, R.:
Role of cyclic AMP and Ca^{++} in mechanical and
metabolic events in isometrically contracting vascular smooth muscle.
Acta Physiol. Scand. 87: 84 (1973).
3. BELITZ, H.J.:
Die Anwendung statistischer Methoden in der Biologie.
In: Der Mathematikunterricht, Heft 3, Ernst Klett
Verlag, Stuttgart (1960).
4. BERGEDER, H.D.:
Kaliumverluste von Kaltblütermuskeln nach Röntgen-
bestrahlung.
Naturwissenschaften 45: 61 (1958a).
5. BERGEDER, H.D.:
Einfluß von Röntgenstrahlen auf isolierte Muskeln.
Strahlentherapie 106: 309 (1958b).

6. BERGEDER, H.D.:
Potentialmessungen am röntgenbestrahlten Muskel.
Naturwissenschaften 45: 43 (1958c).
7. BERGEDER, H.D.:
Untersuchungen zum Einfluß ionisierender Strahlen
auf Zellmembranen. II. Änderungen von Membranpoten-
tial und Kaliumgehalt des Muskels unter Einwirkung
von Röntgenstrahlen.
Strahlentherapie 115: 90 (1961).
8. BERGEDER, H.D., HOCKWIN, O.:
Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels isolierter
Muskeln durch Röntgenbestrahlung.
Strahlentherapie 113: 207 (1960a).
9. BERGEDER, H.D., HOCKWIN, O.:
Änderung des Sauerstoffverbrauches isolierter
Froschmuskeln nach Röntgenbestrahlung.
Naturwissenschaften 47: 14 (1960b).
10. BERGEDER, H.D., GEISLER, G.:
Beeinflussung der Aktivität des Fermentes Pyruvat-
kinase durch strahlenbedingte Elektrolytverschiebun-
gen.
Strahlentherapie 119: 513 (1962).

11. BIAMINO, G., WESSEL, H.-J.:
Korrelation zwischen rhythmischen Spannungsänderungen der glatten Gefäßmuskulatur und der extra- und/oder intrazellulär abgeleiteten elektrischen Aktivität.
In: Vascular Smooth Muscle. Ed. E. Betz, pp. 6, Springer-Verlag, Berlin (1972).
12. BOZLER, E.:
Conduction, automaticity and tonus of visceral muscles.
Experientia 4: 213 (1948).
13. BURN, J.H., KORDIK, P., MOLE, R.H.:
The effect of X-irradiation on the response of the intestine to acetylcholine and on its content of "pseudo"-cholinesterase.
Brit. J. Pharmacol., 7: 58 (1962).
14. BURNSTOCK, G.:
The autonomic neuromuscular junction.
Proc. 24th Int. Congr. Physiol. Sci., Washington, 6: 7 (1968).
15. BURNSTOCK, G.:
Structure of smooth muscle and its innervation.
In: Smooth Muscle. Ed. E. Bülbring, A.F. Brading, A.W. Jones, T. Tomita, pp. 2, Edward Arnold (Publishers) Ltd, London (1970).

16. BURNSTOCK, G., HOLMAN, M.E., PROSSER, C.L.:
Electrophysiology of smooth muscle.
Physiol. Rev. 43: 482 (1963).
17. CASARETT, G.W.:
Radiation Histopathology, Vol. I and II, CRS Press,
Boca Raton, Florida (1980).
18. CONARD, R.A.:
Effect of X-irradiation on intestinal motility of
the rat.
Am. J. Physiol. 165: 375 (1951).
19. CONARD, R.A.:
Some effects of ionizing radiation on the physiology
of the gastrointestinal tract: A Review.
Radiat. Res. 5: 167 (1956).
20. CRONKITE, E.P., FLIEDNER, T.M.:
The radiation syndromes
In: Encyclopedia of Medical Radiology, Vol. II,
Part 3, (Ed.: Lothar Diethelm), pp. 299,
Springer-Verlag, Berlin (1972).
21. CUMMINS, J.T., KOHL, H.H., VAUGHAN, B.E.:
The effect of radiation on some functional and
metabolic parameters of isolated rat stomach, in
comparison to spleen changes.
Radiat. Res. 30: 557 (1967).

22. DAWSON, K.B., ROSEN, D.:
Increased response of the frog nerve-muscle preparation following X-irradiation.
In: Effects of Ionizing Radiation on the Nervous System, IAEA, Vienna, pp. 43 (1962).
23. GERSTNER, H.B., BROOKS, P.M., SMITH, S.A.:
Effect of X-radiation on the flow of perfusion fluid through the isolated rabbit's ear.
Am. J. Physiol. 182: 459 (1955).
24. GOLENHOFEN, K.:
Electrophysiological studies on spontaneous activity of vascular smooth muscle.
In: Vascular Smooth Muscle. Ed. E. Betz, pp.1, Springer-Verlag, Berlin (1972).
25. GÜNTHER, J., HUG, O.:
Akute Wirkungen von Röntgenstrahlen auf Membranpotential und -widerstand von Schneckenneuronen.
Rad. and Environment. Biophys. 11: 171 (1974).
26. HANSON, J., LOWY, J.:
The structure of F. actin and of actin filaments isolated from muscle.
J. molec. Biol. 6: 46 (1963).

27. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.:
Currents carried by sodium and potassium ions
through the membrane of the giant axon of Loligo.
J. Physiol. 116: 449 (1952).
28. HUG, O.:
Die Auslösung von Fühlerreflexen bei Schnecken durch
Röntgen- und Alpha-Strahlen.
Strahlentherapie, 106: 155 (1958).
29. HUG, O.:
Reflex-like responses of lower animals and mammalian
organs to ionizing radiation.
In: Immediate and Low Level Effects of Ionizing
Radiations. Int. J. Radiat. Biol. (Special Supple-
ment), pp. 217 (1959).
30. HUG, O.:
Hypotheses on the action mechanisms of the effect of
ionizing radiation on the nervous system.
In: Effects of Ionizing Radiation on the Nervous
System. Int. Atomic Energy Agency, Vienna, Austria,
pp. 489 (1962).

31. HUG, O., SCHLIEP, H.J.:
Immediate reactions of nerves and muscles to ionizing radiation.
In: Int. Symposium on "The Initial Effects of Ionizing Radiation on Cells", Moscow, pp. 287, Academic Press, London, New York (1960).
32. HUXLEY, A.F.:
Muscle structure and theories of contraction.
Progr. Biophys. 7: 257 (1957).
33. JOHANSSON, B., SOMLYO, A.P.:
Electrophysiology and excitation-contraction coupling.
In: Handbook of Physiology, Sect. 2: The Cardiovascular System, Vol. II: Vascular Smooth Muscle. Eds. D.F. Bohr, A.P. Somlyo, H.V. Sparks jr., American Physiological Society, Bethesda, Maryland, pp. 301-323 (1980).
34. KAGNOFF, M.F.:
Motor activity in vitro of rat small intestine following whole-body X-irradiation.
Radiat. Res. 42: 565 (1970).
35. KARAS, J.S., STANBURY, J.B.: Fatal radiation syndrome from an accidental nuclear excursion.
N. Eng. J. Med. 272: 755-761 (1965).

36. KÜMPER, H.-J., PENNING, W.:
Die radiogene Cystitis.
Urologe 5: 277 (1970).
37. KÜMPER, H.-J., MICHAÏLOV, M.Ch., PENNING, W.,
GÖTZ, A.:
Spätstudie zur Frage zeitbedingter Abhängigkeit der
Harnblasenfunktion bei bestrahltem Uteruskarzinom.
Arch. Gynäk. 219: 239 (1975a).
38. KÜMPER, H.-J., MICHAÏLOV, M.Ch., PENNING, W.,
GÖTZ, A.:
Zur späten Harnblasenreaktion nach Bestrahlung des
Kollumkarzinoms.
Strahlentherapie 149: 602 (1975b).
39. LUKANOW, J., BOEW, K., PAPASOWA, M.:
Wirkung der Röntgenbestrahlung auf die Biopotentiale
des Glatten Katzenmagenmuskels.
Studia Biophysica, Berlin, 28: 49 (1971).
40. MARSHAL, J.M.:
Adrenergic innervation of the female reproductive
tract: Anatomy, physiology and pharmacology.
(1969).

41. MEISSNER, H.:
Pharmako-physiologische Untersuchungen intraoperativ entnommener AA. und VV. uterinae et ovaricae. Ein Modell zur experimentellen Gynäkologie.
Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München (1983).
42. MICHAÏLOV, M.Ch.:
Immediate reactions of isolated guinea-pig and rat urinary bladder to X-irradiation.
Strahlentherapie 139: 330 (1970).
43. MICHAÏLOV, M.Ch.:
Instantaneous reactions of guinea-pig vas deferens preparation to X-irradiation.
Biophysik 7: 276 (1971).
44. MICHAÏLOV, M.Ch., WELSCHER, U.:
Zu Sofortreaktionen der glatten Muskulatur von Säugetieren (Ductus deferens des Meerschweinchens) auf Röntgenbestrahlung.
Beiheft der Zeitschrift: Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, pp. 89 (1972).
45. MICHAÏLOV, M.Ch., AMELUNG, H., WELSCHER, U.E.:
Immediate reaction of isolated rat aorta to X-irradiation.
5th Int. Congr. Rad. Res., July 1974, Seattle, Abstracts of Papers, p. 42, (b₁) (1974a).

46. MICHAILOV, M.Ch., WELSCHER, U.E., PRECHTER, I.:
X-ray induced reactions of vascular smooth muscle
preparations.
Proc. Intern. Union Physiol. Sci., Vol. XI; 26th
Int. Congr., New Delhi, p. 273 (b₂) (1974b).
47. MICHAILOV, M.Ch., KÜMPER, H.J., WELSCHER, U.E.:
The action of certain drugs on the immediate con-
tractile response of isolated guinea-pig detrusor
muscle to X-irradiation.
Strahlentherapie 147: 290 (1974c).
48. MICHAILOV, M.Ch., WELSCHER, U.E., KÜMPER, H.J.:
Immediate contractile responses of guinea-pig urina-
ry bladder in situ to X-irradiation.
Strahlentherapie 148: 409 (1974d).
49. MICHAILOV, M.Ch., WELSCHER, U.E., WOLFFHARDT, Ch.M.:
Action of tetrodotoxin on the contractile responses
of isolated guinea-pig urinary bladder preparation
to X-irradiation and to electrical stimulation.
Rad. and Environment. Biophys. 11: 289 (1975).
50. MICHAILOV, M.Ch., ELSAESSER, E., KÜMPER, H.J.:
X-ray induced reactions in human vascular smooth
muscle.
6th Int. Biophysic Congr., Kyoto, Abstract Book,
p. 231 (1978).

51. MICHAILOV, M.Ch., ELSÄSSER, E., WELSCHER, U.:
Immediate mechanical reactions of isolated human
detrusor muscle on X-irradiation.
Strahlentherapie 155: 284 (1979).
52. MICHAILOV, M.C., MURRAY, A.B., ZETTLER, F., GRIND-
LER-GREIMEL, H.W.:
Differences in the physiological response and ultra-
structure of human and guinea pig vas deferens.
Effects of Prostaglandins, irradiation and tempera-
ture.
Urol. int. 38: 234 (1983a).
53. MICHAILOV, M.Ch., GRINDLER-GREIMEL, H., WELSCHER,
U.E.:
Zur Pharmakophysiologie isolierter neuro-glattnusku-
lärer Präparate aus Pyeloureter und Detrusor vesicae
von Mensch und Meerschweinchen.
Beitr. Urol., 3, pp. 188. Karger-Verlag, Basel
(1983b).
54. MICHAILOV, M.Ch., PRECHTER, I., GREIMEL, H.,
WELSCHER, U.E.:
Contractile reaction of isolated frog aorta after
X-irradiation.
Strahlentherapie 159: 448 (1983c).

55. PEIPER, U., GRIEBEL, L., WENDE, W.:
Activation of vascular smooth muscle of rat aorta by
noradrenaline and depolarisation; two different
mechanisms.
Pflügers Arch. 330: 74 (1971).
56. PHILLIPS, R.D., KIMMELDORF, D.:
The effect of whole-body X-irradiation on blood
pressure in the rat.
Rad. Res. 18: 86 (1963).
57. QUASTEL, M.R.:
Effect of whole body irradiation on spontaneous
motility of rat isolated duodenum and its contractile
response to acetylcholine and 5-hydroxytryptamine.
Brit. J. Radiol. 41: 142 (1968).
58. ROSEN, D., DAWSON, K.B.:
Search for immediate effects of X-irradiation on
frog nerve-muscle preparations.
Radiat. Res. 12: 357 (1960).
- 59a. RUBIN, P., CASARETT, G.W.:
Clinical Radiation Pathology. Ed. W.B. Saunders,
Philadelphia, London Toronto (1968).

- 59b. RUBIN, P., CASARETT, G.W.:
In: IONIZING RADIATION: SOURCES AND BIOLOGICAL EFFECTS. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1982 Report to the General Assembly, with annexes. United Nations, New York (1982).
60. SCHLIEP, H.J.:
Radiation-induced muscle contraction and its modification.
In: Abstracts. II. Int. Congr. Radiat. Res., Harrogate, Yorkshire, England (1962a).
61. SCHLIEP, H.J.:
Strahleninduzierte Soforteffekte an Nerven und Muskeln von Anneliden.
Ärztl. Forschung 16: 9 (1962b).
62. SCHULTZ, K.-D, BÖHME, E., KREYE, V.A.W., SCHULTZ, G.:
Relaxation of hormonally stimulated smooth muscular tissues by the 8-bromo derivative of cyclic GMP.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 306: 1 (1979).
63. SOMLYO, A.P., SOMLYO, A.V.:
Vascular smooth muscle I.
Pharmacol. Rev. 20: 197 (1968).

64. SOMLYO, A.P., SOMLYO, A.V.:
Vascular Smooth Muscle. II. Pharmacology of normal
and hypertensive vessels.
Pharmacol. Rev. 22: 249 (1970).
65. SOMLYO, A.P., DEVINE, G.E., NORTH, S., Somlyo, A.V.:
Sarcoplasmatic reticulum in smooth muscle.
Proc. Int. Un. Physiol. Sci. 9: 526 (1971).
66. SOMLYO, A.P., DEVINE, C.E., SOMLYO, A.V.:
Sarcoplasmic reticulum, mitochondria and filament
organization in vascular smooth muscle.
In: Vascular Smooth Muscle. Ed. E. Betz, pp. 119,
Springer-Verlag, Berlin (1972).
67. STEARNER, S.R., BRUES, A., SANDERSON, M., CHRISTIAN,
E.:
Role of hypotension in the initial responses to
X-irradiated chicks.
Am. J. Physiol. 182: 407 (1955).
68. STEARNER, S.R., CHRISTIAN, E.:
Early vascular injury in the irradiated chick
embryo. Effect of exposure time.
Rad. Res. 38: 153 (1969).

69. SUTHERLAND, C.A., SCHULTZ, G., HARDMANN, J.,
SUTHERLAND, E.W.:
Effects of vasoactive agents on cyclic nucleotide
levels in guinea-pig coronary arteries.
Fed. Proc. 32: 773 (1973).
70. VAUGHAN, B.E., CUMMINS, J.T.:
Irradiation effect on bioelectric activity in isolated rat stomach.
Radiat. Res. 23: 412 (1964).
71. WELSCHER, U.E., MICHAILOV, M. CH.:
On the X-ray induced reaction of urinary bladder and vas deferens of guinea-pig. Proc. Intern. Union
Physiol. Sci., vol. XI, 26. Intern. Congr., New
Delhi, abstract 818 (1974a).
72. WELSCHER, U.E., MICHAILOV, M. CH.:
Reactions of isolated vascular smooth muscle preparation of some vertebrates to X-irradiation.
5th Int. Congr. Rad. Res., July 1974, Seattle,
Abstracts of Papers, p. 42, (b₁) (1974b).
73. WELSCHER, U.E., MICHAILOV, M.CH., PRECHTER, I.:
Influence of temperature on the X-ray contraction in smooth muscle preparations.
5th Int. Biophys. Congr., August 1975, Copenhagen,
Villadsen & Christensen, p. 146 (b₆) (1975).

74. WYKOFF, M.H.:

The effects of fast neutron irradiation on blood pressure and the response to epinephrine and acetylcholine in the rat.

Rad. Res. 49: 624 (1972).

LEBENS LAUF

Am 21. August 1940 wurde ich als Sohn des Arztes Helmut Wolfgang Amelung und seiner Ehefrau Else, geb. Beekmann, in Eisenach/Thür. geboren. Seit 1944 ist mein Vater in Rußland vermißt.

Im Oktober 1946 wurde ich in Hachenburg/Westerwald eingeschult. Vom Dezember 1946 besuchte ich bis März 1950 die Volksschule an der Hochfeldstrasse in Duisburg.

Nach bestandener Aufnahmeprüfung Ostern 1950 Besuch des Steinbart-Gymnasiums (Neusprachliches Gymnasium in Duisburg) bis zur Reifeprüfung Ostern 1961.

Nach bestandenen Abitur vom SS 1961 bis SS 1964 Medizinstudium in Marburg/Lahn. Vom WS 1964/1965 bis WS 1970/1971 Studium der Zahnheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Abschluß mit dem Zahnärztlichen Staatsexamen am 29. Juni 1971.

Am 19. Juli 1971 Bestallung als Zahnarzt. Danach Assistent in der Praxis Dr. C. Steiner in Peißenberg und in der Praxis Dr. H. Zedlmaier in Schongau.

Vom April 1973 bis September 1974 Verwalter einer Wissenschaftlichen Assistentenstelle in der Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten am Klinikum R.d. Isar der TU München, Leiter Professor Dr. Dr. F. Brachmann.

Oktober 1974 Niederlassung in Hohenpeißenberg als Zahnarzt in eigener Praxis.

